

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11

1004655

12 C OCTROOI²⁰

21

Aanvraag om octrooi: **1004655**

51

Int.Cl.⁶
A61B17/22, A61B17/39

22

Ingediend: **29.11.96**

41

Ingeschreven:
03.06.98

73

Octrooihouder(s):
Cordis Europa N.V. te Roden.

47

Dagtekening:
03.06.98

72

Uitvinder(s):
Bart Jan Korteling te Roden

45

Uitgegeven:
03.08.98 I.E. 98/08

74

Gemachtigde:
Ir. B.J. 't Jong c.s. te 2517 GK Den Haag.

54

Ablatiekatheter en -inrichting.

57

De uitvinding betreft een ablatiekatheter omvattende een slangvormig basislichaam met een proximaal en een distaal einde, een kathetereindeel aan het distale einde, een aantal uitwendige elektroden aan het einddeel, een signaalleiding die verbonden is met het aantal elektroden en zich door het basislichaam vanaf de elektroden naar het proximale einde uitstrekt. De katheter omvat koelmiddelen voor het nabij de elektroden inwendig koelen van het einddeel, en het einddeel is warmtegeleidend.

NL C 1004655

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

ABLATIEKATHETER EN -INRICHTING

5

De uitvinding heeft betrekking op een ablatie-
katheter die omvat een slangvormig basislichaam met een
proximaal en distaal einde. Aan het distale eind heeft de
katheter een kathetereindeel waaraan een aantal uitwen-
5 dige elektroden is aangebracht. Met de elektroden is een
signaalleiding verbonden die zich door het basislichaam
vanaf de elektroden naar het proximale einde uitstrekt.

Een dergelijke op zichzelf bekende katheter is
bestemd om gebruikt te worden voor bijvoorbeeld de behan-
10 deling van tachycardia. De katheter wordt dan in het
lichaam van de patiënt ingebracht en zodanig gemanipu-
leerd dat het einddeel met de elektroden aan komt te
liggen tegen een inwendige wand van het hart. Door de
signaalleiding te verbinden met een elektromagnetische-
15 energiegenererende inrichting kan het met de elektroden
in contact verkerende weefsel worden geableerd, waardoor
de elektrische geleidbaarheid van dit weefsel wordt
geëlimineerd.

Onder de elektromagnetische energie wordt in
20 dit verband verstaan alle zich als elektromagnetische
trillingen voortplantende energie waarmee weefsel kan
worden verhit teneinde dit te ableren. Het is bekend om
voor een toepassing als de hier beschrevene radiofrequentie
te energie te gebruiken met een frequentie in de grootte-
25 orde van 500 kHz.

Bij het ableren met een bekende ablatiekatheter
en -inrichting is de diepte van de inwerking beperkt. Bij
een te hoge energietoevoer verkrijgt het werkzame eind-
deel van de katheter een te hoge temperatuur waardoor
30 gecoaguleerd weefsel zich daarop afzet.

De uitvinding beoogt nu een katheter van de in de aanhef omschreven soort te verschaffen waarmee weefsel op grote diepte geableerd kan worden.

Dit doel wordt bereikt met de katheter volgens
5 de uitvinding zoals gekenmerkt in conclusie 1.

Door het einddeel met de koelmiddelen te koelen kan het directe verhittingseffect van het met de elektrode in contact verkerende weefsel sterk worden beperkt en in principe zelfs worden geëlimineerd. De elektromagnetische energie dringt echter wel het weefsel binnen, waar-
10 door wel de beoogde beschadiging van het weefsel op grotere diepte plaatsvindt. Hierdoor is het dus mogelijk een grote werkingsdiepte te bereiken, zonder dat het einddeel van de katheter een te hoge temperatuur ver-
15 krijgt.

Bij voorkeur wordt de maatregel van conclusie 2 toegepast. Ondanks de beperkte beschikbare ruimte in het einddeel kan op deze wijze toch een voldoende groot koelvermogen worden verkregen.

20 De uitvinding betreft en verschaft eveneens een ablatie-inrichting die omvat een katheter volgens de uitvinding zoals hierboven omschreven waarbij de koelmiddelen een warmtestroming van buiten het einddeel naar binnen kunnen opwekken en een elektromagnetische-energie-
25 genererende inrichting met de signaalleiding is verbonden. Verder zijn met de elektromagnetische-energiegenererende inrichting en met de koelmiddelen een regelinrichting verbonden voor het regelen van de warmtestroming en de gegenereerde elektromagnetische energie. Door een
30 geschikte regeling van de opgewekte verhittingsenergie en koelenergie kan een geschikte vorm van het door de ablatie aangetaste weefselgebied worden bereikt.

Een zeer gunstig bijkomend voordeel is dat bij een voldoende groot vermogen van de koelmiddelen deze
35 zodanig geregeld kunnen worden dat het einddeel zover afkoelt dat ook hierdoor ablatie plaatsvindt. Hierdoor is het dus mogelijk het oppervlak van het weefsel te ableren door koeling en het dieper liggende weefsel te ableren

door verhitting. Een grote vrijheid van instelling van de vorm van het te ableren gebied is aldus bereikbaar.

Een verdere gunstige ontwikkeling van de ablatie-inrichting volgens de uitvinding is gekenmerkt in
5 conclusie 4. Met behulp van de elektrische-spanningsdetectiemiddelen kan het einddeel van de katheter worden gebruikt voor het in kaart brengen van de elektrische geleidbaarheidssituatie van het weefsel.

Nadat hiermee een duidelijk beeld verkregen is
10 van de gebieden van het weefsel die behandeld moeten worden, wordt de signaalleiding verbonden met de elektromagnetische-energiegenererende inrichting voor het ableren van de gedetecteerde gebieden.

Voorafgaand aan de definitieve ablatie kan met
15 de inrichting volgens de uitvinding een zogeheten "ice mapping" of "cold mapping" worden uitgevoerd. Hierbij wordt het weefsel lokaal afgekoeld en de elektrische geleiding van het onderliggende weefsel tijdelijk vertraagd of stilgelegd, zonder dat het weefsel werkelijk
20 wordt beschadigd. Het resultaat van een mogelijke ablatie op die plaats kan aldus worden beoordeeld. Hierdoor kan de effectiviteit van de werkelijk uitgevoerde ablatiebehandelingen sterk worden vergroot en onnodige ablaties worden vermeden.

25 De uitvinding zal verder worden toegelicht in de volgende beschrijving aan de hand van de bijgevoegde figuren.

Figuur 1 toont in gedeeltelijk schematisch perspectivisch aanzicht een ablatie-inrichting volgens
30 een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding.

Figuur 2 toont een doorsnede van het in figuur 1 met pijl II aangegeven einddeel van de in de inrichting toegepast ablatiekatheter volgens de uitvinding.

De in figuur 1 getoonde ablatie-inrichting
35 volgens de uitvinding omvat een ablatiekatheter 1 die wordt gevormd door een slangvormig basislichaam 2 met aan het distale einde een nader in figuur 2 getoond einddeel 3.

Aan het proximale einde van de katheter 2 is een herbruikbaar handvat 4 aangebracht, waarmee de katheter 1 tijdens het inbrengen bij een patiënt kan worden gemanipuleerd.

5 Hoewel het in de figuren niet is getoond, is de katheter 1 bijvoorkeur zodanig uitgevoerd dat het einddeel 3 daarvan op bestuurd wijze kan worden gebogen. Het handvat 4 omvat dan de bedieningsmiddelen om de gewenste buiging van het einddeel 3 teweeg te brengen. Bestuurd
10 buigbare katheters zijn op zichzelf bekend en een geschikte constructie is bijvoorbeeld beschreven in de Nederlandse octrooiaanvraag 1002254.

Zoals figuur 2 laat zien omvat het einddeel 3 van de katheter 1 een in het distale einde van het basis-
15 lichaam 2 opgenomen puntstuk 15 dat van goed warmtegeleidend materiaal, bijvoorbeeld metaal is en zelf een elektrode vormt.

In de omtrek van het puntstuk 15 is een aantal groeven gevormd waarin ringvormige elektroden 16 zijn
20 opgenomen. De ringvormige elektroden 16 zijn ingebed in isolatiemateriaal 17, zodat er geen direct elektrisch contact tussen de elektroden 16 en het puntstuk 15 is.

Met de elektrode 16 is een signaalleiding 7 verbonden die, in dit geval voor elk van de elektroden 16
25 één geleider omvat. Het is ook mogelijk om de elektroden met een op zichzelf bekende multiplexer te verbinden, waarvan één enkele signaalleiding naar het proximale einde van de katheter wordt geleid.

In het puntstuk 15 mondt verder een nader te
30 beschrijven drukleiding 6 van een adiabatische-expansiekoelinrichting uit. In deze drukleiding 6 is een restrictie 18 opgenomen.

De drukleiding 6 en de signaalleiding 7 zijn door het centrale lumen 20 van de katheter 1 naar het
35 proximale einde gevoerd. Ter plaatse van een in het basislichaam 2 opgenomen Y-stuk 5 zijn de leidingen 6, 7 afgedicht naar buiten gevoerd. De drukleiding 6 is verbonden met de koelinrichting 8 en de signaalleiding 7 is

verbonden met de nog nader te beschrijven meetinrichting 10.

De koelmiddelen kunnen bijvoorbeeld uitgevoerd zijn op de wijze zoals beschreven in de Europese octrooi-aanvraag 0 655 225. Op verder niet in detail getoonde wijze wordt in de inrichting 8 een koelmiddel onder druk gebracht of gehouden en via de leiding 6 naar het distale einde van de katheter gevoerd. Daar verlaat het koelmiddel de leiding 6 via restrictie 18 en komt terecht in een expansieruimte 19 die in het inwendige van het metalen puntstuk 15 is uitgespaard. Deze expansieruimte 19 staat via het centrale lumen in het handvat 4 in verbinding met een afvoerleiding 9, die weer met de koelinrichting 8 is verbonden en waarmee geëxpandeerd koelmiddel wordt afgezogen. In de expansieruimte 19 is daardoor een aanzienlijk lagere druk dan in de persleiding 6, zodat het via de restrictie 18 uittredende koelmiddel adiabatisch expandeert en daarbij warmte aan zijn omgeving onttrekt. Hierdoor wordt het puntstuk 15 afgekoeld en doordat het puntstuk 15 warmtegeleidend is ontstaat een warmtestroming van buiten het einddeel 3 naar binnen, zodat met het einddeel 3 in contact verkerend materiaal afgekoeld wordt.

De koelenergie kan worden ingesteld door het verschil in de druk van het fluidum in de drukleiding 6 en in de expansieruimte 9 te variëren. Door de koelinrichting 8 bijvoorbeeld te voorzien van een instelbare pomp of een geregelde klep, kan de koelwerking worden gevarieerd.

Zoals al beschreven, zijn de elektroden 16 via de signaalleiding 7 verbonden met de inrichting 10. Deze inrichting 10 omvat in dit voorkeursuitvoeringsvoorbeeld elektrische-spanningsdetectiemiddelen. Met deze elektrische-spanningsdetectiemiddelen, die op zichzelf wel bekend zijn, kan de elektrische activiteit respectievelijk de elektrische geleidbaarheid van het met de elektroden 16 in contact verkerende weefsel worden bepaald. Om de elektrische activiteit respectievelijk de elektri-

sche geleidbaarheid van het weefsel van bijvoorbeeld een ventricle in kaart te brengen, wordt het einddeel 3 op verschillende plaatsen met de hartwand in contact gebracht en wordt een meting verricht.

5 Nadat de elektrische activiteit respectievelijk elektrische geleidbaarheid in kaart is gebracht, kan bepaald worden waar weefsel geableerd moet worden om de tachycardia te verhelpen. Vervolgens kan het einddeel 3 op de gewenste positie tegen de wand van het hart worden
10 gemanoeuvreed, waarbij met behulp van de meetinrichting 10 een indicatie wordt verkregen van de juiste positie. Wanneer de juiste positie is bereikt, worden de koelmiddelen geactiveerd om het weefsel tijdelijk af te koelen en de elektriciteit daarvan stil te leggen. Aldus kan
15 worden beoordeeld of een ablatie op de betreffende plek tot het gewenste resultaat zal leiden.

Indien inderdaad vastgesteld is dat een ablatiebehandeling op de betreffende plek nodig is, worden niet nader getoonde schakelmiddelen geactiveerd die de
20 elektromagnetische-energiegenererende inrichting 11 in plaats van de meetinrichting 10 met de signaalleiding 7 verbindt. Door het activeren van de elektromagnetische-energiegenererende inrichting 11 zal elektromagnetische energie aan de elektroden 15, 16 worden toegevoerd en in
25 het daarmee in contact verkerende weefsel worden gedissipeerd, waardoor dit weefsel door verhitting wordt beschadigd, teneinde de elektrische geleidbaarheid definitief te verminderen.

Tegelijkertijd is de koelinrichting 8 in wer-
30 king gesteld, waardoor het metalen puntstuk 15 wordt gekoeld en oververhitting wordt voorkomen. De elektromagnetische energie dringt met een grote energiedichtheid gemakkelijk het weefsel binnen en dissipeert op grotere diepte, zodat op grotere diepte een grotere temperatuur-
35 stijging bereikt wordt.

Door niet nader getoonde, in de koelinrichting 8, de meetinrichting 10 en de elektromagnetische-energiegenererende inrichting 11 geïntegreerde regelmiddelen

wordt de toegevoerde elektromagnetische energie en afgevoerde warmte-energie zodanig geregeld dat een gewenste vorm van het door de ablatie beschadigde gebied wordt bereikt. De bereikbare variatiemogelijkheden kunnen
5 eenvoudig door een op het gebied geschoolde vakman proef-
ondervindelijk worden bepaald.

Naast variatie van de toe- en afgevoerde energie is ook een variatie in de tijd mogelijk. Zo kunnen de regelmiddelen zodanig zijn uitgevoerd dat eerst gedurende
10 een bepaalde tijd de koelmiddelen geactiveerd worden,
voordat de elektromagnetische-energiegenererende inrichting wordt geactiveerd. Ook fluctuerende en/of pulserende activering is mogelijk.

Aldus kan door een geschikte besturing van de
15 koelmiddelen en de elektromagnetische-energiegenererende inrichting het gewenste resultaat worden bereikt.

Opgemerkt wordt dat de uitvinding niet beperkt is tot het gebruik van adiabatiscie-expansiekoelmiddelen. Ook op andere effecten berustende koelmiddelen, zoals
20 Peltier elementen kunnen worden toegepast. De elektroden behoeven niet noodzakelijkerwijze in het puntstuk van thermisch-geleidend materiaal te worden ingelaten. Zo is het mogelijk een aantal elektroden op een afstand van het puntstuk aan te brengen.

25 Alle dergelijke variaties worden geacht binnen de omvang van de bijgevoegde conclusies te liggen.

CONCLUSIES

1. Ablatiekatheter omvattende een slangvormig basislichaam met een proximale en een distale einde, een kathetereindeel aan het distale einde, een aantal uitwendige elektroden aan het einddeel, een signaalleiding die verbonden is met het aantal elektroden en zich door het basislichaam vanaf de elektroden naar het proximale einde uitstrekt, koelmiddelen voor het nabij de elektroden inwendig koelen van het einddeel en waarbij het einddeel warmtegeleidend is.

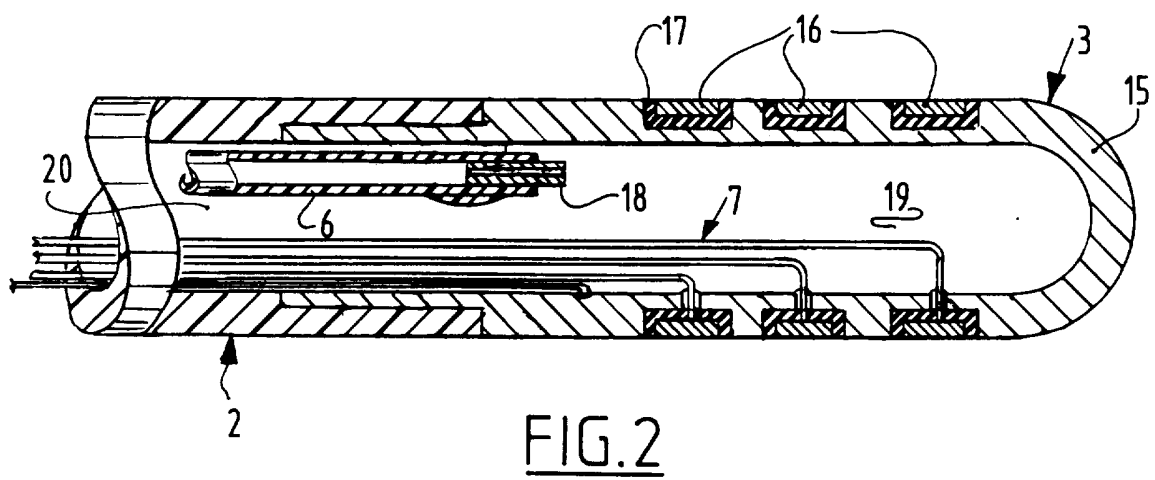
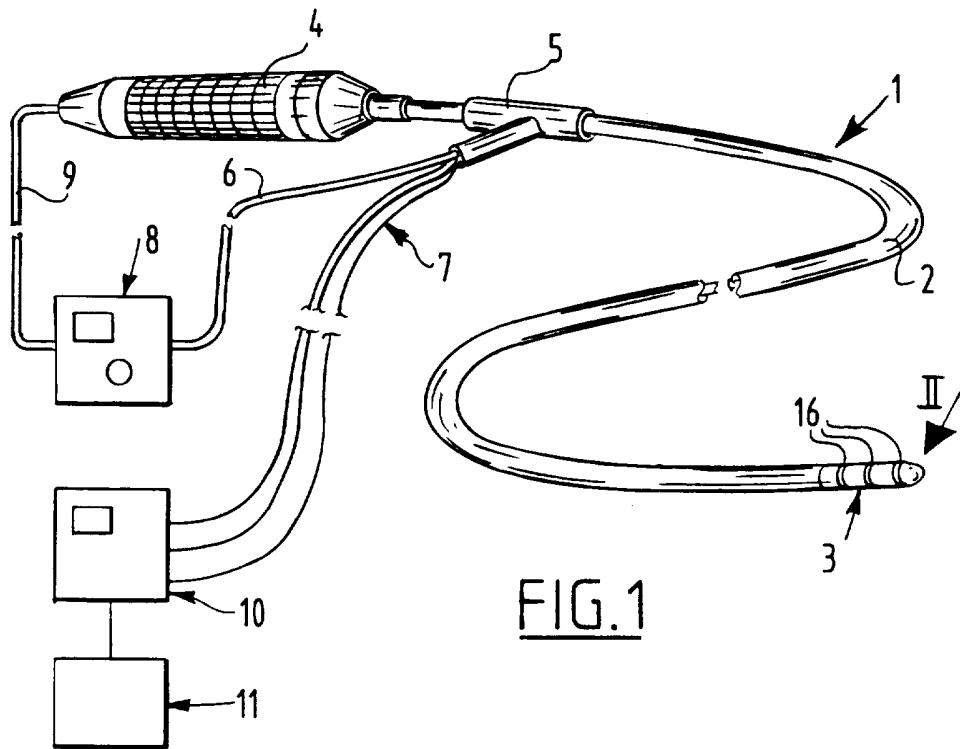
2. Ablatiekatheter volgens conclusie 1, waarbij de koelmiddelen adiabatiscie-expansiekoelmiddelen zijn omvattende een drukleiding die zich in het basislichaam van het proximale einde naar het einddeel uitstrekt en ter plaatse van het einddeel voorzien is van een restrictie en een afvoerkanaal dat zich van het einddeel naar het proximale einde uitstrekt.

3. Ablatie-inrichting omvattende een ablatiekatheter voorzien van een slangvormig basislichaam met een proximale en een distale einde, een kathetereindeel aan het distale einde, een aantal uitwendige elektroden aan het einddeel, een signaalleiding die verbonden is met het aantal elektroden en zich door het basislichaam vanaf de elektroden naar het proximale einde uitstrekt en koelmiddelen voor het nabij de elektroden inwendig koelen van het einddeel waarbij het einddeel warmtegeleidend is en de koelmiddelen een warmtestroming van buiten het einddeel naar binnen kunnen opwekken, een met de signaalleiding verbonden, elektromagnetische-energiegenererende inrichting en met de koelmiddelen en de elektromagnetische-energiegenererende inrichting verbonden middelen voor het regelen van de warmtestroming en de gegenereerde elektromagnetische energie.

1004655

4. Ablatie-inrichting volgens conclusie 3,
verder omvattende elektrische-spanningsdetectiemiddelen
en schakelmiddelen voor het naar keuze met de elektromag-
netische-energiegenererende inrichting of de elektrische-
5 spanningsdetectiemiddelen verbinden van het aantal elek-
troden.

5. Ablatie-inrichting volgens conclusie 3,
waarbij de koelmiddelen adiabatiscche-expansiekoelmiddelen
zijn omvattende een drukleiding die zich in het basisli-
10 chaam van het proximale einde naar het einddeel uitstrekt
en ter plaatse van het einddeel voorzien is van een
restrictie, een afvoerkanaal dat zich van het einddeel
naar het proximale einde uitstrekt, een met de druklei-
ding verbonden bron van koelmedium onder druk en een met
15 het afvoerkanaal verbonden koelmediumafvoermiddelen.



SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)
RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde T-89/Cordis
Nederlandse aanvraag nr. 1004655	Indieningsdatum 29 november 1996
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) CORDIS EUROPA N.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type --	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 28608 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de Internationale classificatie (IPC) Int.Cl.6: A 61 B 17/39, A 61 B 17/36	
II. ONDERZOChte GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl.6:	A 61 B
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1004655

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 A61B17/39 A61B17/36

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 6 A61B

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WO 93 20769 A (IMPLEMED) 28 Oktober 1993 zie bladzijde 5, regel 2 - regel 31 zie bladzijde 6, regel 31 - bladzijde 7, regel 32 zie bladzijde 12, regel 22 - regel 30 zie bladzijde 13, regel 20 - regel 23; figuur 1 ---	1-5
X	EP 0 608 609 A (CARDIAC PATHWAYS) 3 Augustus 1994 zie kolom 2, regel 58 - kolom 4, regel 55 zie kolom 6, regel 28 - regel 42; figuur 1 --- -/--	1,3



Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.



Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- *T* later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- *X* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- *Y* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- *A* document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

23 Juli 1997

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

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

De bevoegde ambtenaar

Moers, R

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1004655

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	DATABASE WPI Section PQ, Week 8819 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P31, AN 88-131730 XP002035715 & SU 1 344 335 A (KAUN MED INST) , 15 Oktober 1987 zie samenvatting ---	1,3
X	WO 94 11059 A (AMERICAN CARDIAC ABLATION) 26 Mei 1994 zie bladzijde 4, regel 28 - bladzijde 6, regel 8 zie bladzijde 7, regel 19 - bladzijde 8, regel 4 zie bladzijde 8, regel 20 - bladzijde 9, regel 19; figuren 1,5 ---	1,3
X	WO 96 34571 A (COSMAN) 7 November 1996 zie bladzijde 7, regel 19 - bladzijde 10, regel 15 zie bladzijde 23, regel 27 - bladzijde 25, regel 10; figuren 1,4 ---	1,3
A	DE 26 13 778 A (SEILER) 6 Oktober 1977 zie conclusie 1 ---	1
A	EP 0 499 491 A (CARDIAC PATHWAYS) 19 Augustus 1992 zie kolom 3, regel 9 - regel 38 zie kolom 11, regel 44 - kolom 12, regel 49 -----	4

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE
Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1004655

In het rapport genoemd octrooigescrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9320769 A	28-10-93	US 5281213 A US 5281215 A EP 0680284 A JP 7508666 T US 5423807 A	25-01-94 25-01-94 08-11-95 28-09-95 13-06-95
EP 608609 A	03-08-94	US 5348554 A AU 673015 B AU 5201993 A CA 2110309 A JP 2562861 B JP 6254103 A US 5423811 A US 5545161 A	20-09-94 24-10-96 16-06-94 02-06-94 11-12-96 13-09-94 13-06-95 13-08-96
WO 9411059 A	26-05-94	US 5334193 A AU 5456394 A CA 2149310 A EP 0703803 A JP 8505544 T	02-08-94 08-06-94 26-05-94 03-04-96 18-06-96
WO 9634571 A	07-11-96	AU 5727096 A	21-11-96
DE 2613778 A	06-10-77	GEEN	
EP 499491 A	19-08-92	US 5156151 A AU 662119 B AU 1088992 A CA 2061219 A EP 0771547 A JP 7178113 A US 5345936 A US 5415166 A US 5406946 A US 5425364 A US 5456254 A US 5404638 A US 5465717 A US 5279299 A US 5228442 A	20-10-92 24-08-95 20-08-92 16-08-92 07-05-97 18-07-95 13-09-94 16-05-95 18-04-95 20-06-95 10-10-95 11-04-95 14-11-95 18-01-94 20-07-93