



NUMERO DE PUBLICATION : 1004392A4

NUMERO DE DEPOT : 8700625

Classif. Internat.: A61K C07H

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 17 Novembre 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

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 05 Juin 1987 à 14h35
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA
9-11 Horidome-cho 1-chome, Nihonbashi, Chuo-ku, TOKYO(JAPON)

représenté(e)(s) par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN, Rue Colonel Bourg
108A,- B 1040 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : AGENT DERIVE DE L'ACIDE ADINOBENZOIQUE ANTI-ACCUMULATION DE SORBITOL .

Priorité(s) 09.06.86 JP JPA13323086

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) demandeur(s).

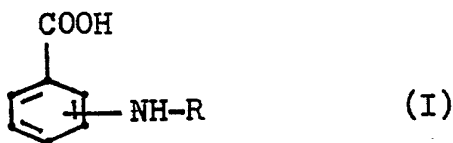
Bruxelles, le 17 Novembre 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

Agent dérivé de l'acide aminobenzoïque anti-accumulation
de sorbitol

Arrière-plan de l'invention

La présente invention concerne une composition
ou un agent pour empêcher l'accumulation de sorbitol
dans un corps vivant, laquelle composition ou lequel
agent se caractérise en ce qu'il comprend un dérivé
d'un acide aminobenzoïque représenté par la formule
(I):



(dans laquelle R représente le reste d'un mono-
saccharide), ou un sel pharmaceutiquement acceptable
de celui-ci, à titre d'ingrédient actif.

Le diabète sucré qui est une maladie métaboli-
que , est également réputée être une maladie à compli-
cations et entraîne des troubles graves dans tout
corps vivant qui en souffre, particulièrement les
yeux, les nerfs et les reins. Tout récemment, on a
très fortement suggéré qu'une relation existait entre
les complications provoquées par le diabète sucré et
le sorbitol. Le glucose qui a été ingéré par un corps
vivant est métabolisé suivant un système de glycolyse,
s'amorçant par une phospholisation due à l'hexokinase,
pour devenir une source d'énergie. En outre, une

partie du glucose est convertie en fructose en passant par le sorbitol suivant un système métabolique que l'on appelle également trajet à polyol.

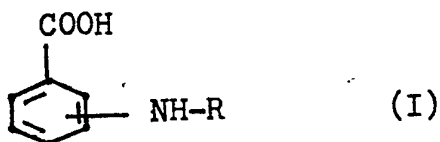
5 Lorsqu'une hyperglycémie se poursuit pendant une longue période, due au diabète sucré, outre une élévation aiguë de la concentration en sucre dans les cellules des tissus, se produit une accélération de l'activité de l'aldose-réductase et la production de sorbitol augmente considérablement. Le sorbitol a la
10 propriété d'être difficilement déchargé à l'extérieur des cellules et de porter préjudice à l'équilibre osmotique des cellules et est dit être une cause d'une augmentation de la pression osmotique d'un tissu. Ce phénomène est particulièrement remarquable dans le cas
15 de cellules insulino-indépendantes dans un tissu, comme le cristallin d'un oeil, une rétine, des nerfs, des vaisseaux sanguins, des glomérules d'un rein, des érythrocytes, etc.

 Par conséquent, l'accumulation de sorbitol dans
20 un corps vivant est présumé être une cause de complications du diabète sucré et la prévention de l'accumulation de sorbitol est un facteur important de prophylaxie, de réduction ou de traitement des complications du diabète sucré.

25 En conséquence, suite à des recherches poussées effectuées par la présente demanderesse en vue de découvrir un agent pour empêcher l'accumulation du sorbitol dans un corps vivant, n'exerçant que de faibles effets secondaires, la demanderesse a découvert à présent qu'un dérivé de l'acide aminobenzoïque, représenté
30 par la formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci était efficace pour prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant et c'est sur la base de cette découverte que la demande-
35 resse est parvenue à la présente invention.

Résumé de l'invention

Le premier aspect de la présente invention réside dans un agent pour prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant, agent qui se caractérise en ce qu'il comprend un dérivé d'un acide aminobenzoïque représenté par la formule (I) :



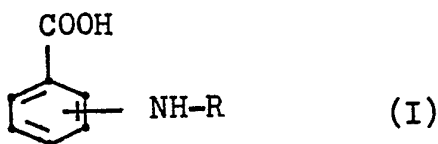
(dans laquelle R représente le reste d'un monosaccharide), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, à titre d'ingrédient actif.

Le second aspect de la présente invention réside dans une composition pharmaceutique destinée à prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant, qui se caractérise en ce qu'elle comprend le dérivé précité d'un acide aminobenzoïque ou un sel de ce dernier à titre d'ingrédient actif.

Le troisième aspect de la présente invention réside dans un procédé d'utilisation de ladite composition pharmaceutique à titre d'agent pour prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant.

Description détaillée de l'invention

Etant donné que le composé représenté par la formule (I):



dans laquelle R représente le reste d'un monosaccharide, suivant la présente invention (que l'on appellera dans la suite du présent mémoire "la présente substance") a une toxicité extrêmement faible et n'exerce aucune activité antibactérienne en dépit de sa structure simple, il n'y a aucun risque de perturber les colonies bactériennes présentes dans les intestins du fait de la présente substance et il est possible d'administrer la présente substance en continu pendant une très longue période. La présente substance n'exerce aucune influence sur la mutagénicité, les propriétés cellulaires et l'immunité humorale et, par conséquent, il n'y a aucun risque de tératogénicité et de réaction allergique d'une personne en bonne santé, qui serait provoquée par la présente substance. Il faut donc savoir que la présente substance est un médicament d'une sécurité extrêmement élevée. En outre, la présente substance est efficace pour le traitement de la cataracte, de la rétinopathie et de la névrose, qui sont des complications du diabète sucré provoquées par l'accumulation du sorbitol.

Bien que R dans la formule (I) représente le reste d'un monosaccharide, le monosaccharide peut prendre la forme de l'isomère D, de l'isomère L, de l'anomère α ou de l'anomère β , ou d'un mélange des anomères. Par conséquent, la présente substance peut être un anomère α , un anomère β ou un mélange des anomères. A titre d'exemple du monosaccharide, on peut citer l'arabinose, le xylose, le mannose, le glucose, le galactose, le fructose et le rhamnose. Il est particulièrement préférable que R dans la formule (I) soit un reste obtenu en enlevant un radical hydroxyle du terminal réducteur d'un monosaccharide.

La position du radical amino suivant la présente

invention peut se situer en ortho , méta ou para et bien qu'une faible différence d'activité de la présente substance soit observée suivant la position du groupe amino, n'importe lequel des isomères précités est sensiblement intéressant.

La présente substance peut prendre la forme d'un sel et, dans un tel cas, la portée de la présente invention s'étend à n'importe quel sel qui est pharmaceutiquement acceptable. Les sels comprennent les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux et les sels d'aluminium. En général, on préfère les sels de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium et d'aluminium et le sel de sodium est tout particulièrement avantageux.

Le procédé de production de la présente substance et de ses propriétés physico-chimiques a été décrit dans la demande de brevet japonais No. 53-161, 385 (1978).

Dans ce qui suit, on donne les propriétés toxicologiques de la présente substance en se référant à la toxicité aiguë vis-à-vis de mammifères.

Tableau 1

No. de l'échantillon	Nom de la présente substance	Valeur LD ₅₀ (mg/kg)
1	Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-galactoside	6.100
2	Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-xyloside	6.350
3	Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-L-rhamnoside	> 12.500
4	Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-L-arabinoside	6.350
5	Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-glucoside	> 9.000
6	Sel de sodium du m-aminobenzoyl-N-D-mannoside	> 10.000
7	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-mannoside	> 10.000
8	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-glucoside	> 15.000
9	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-galactoside	14.550
10	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-xyloside	11.750
11	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-L-rhamnoside	12.800
12	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-fructoside	> 10.000
13	Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-L-arabinoside	10.800

On décrira ensuite l'aptitude que possède la présente substance de prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant.

Après avoir tué un rat de souche Wistar mâle en bonne santé, âgé de 8 semaines , sous anesthésie à l'éther, par décapitation et saignée, on a extirpé le cristallin et après avoir pesé ce cristallin, on l'a secoué dans 5 ml d'un milieu contenant en solution 3×10^{-6} M de la présente substance, pendant une heure à 37°C. Ensuite, on a homogénéisé le cristallin ainsi traité dans une solution aqueuse à 8 % d'acide perchlorique, on l'a soumis à un enlèvement des protéines et on l'a neutralisé . On a mesuré la teneur en sorbitol s'accumulant dans le cristallin par trousse F D-sorbitol/xylitol (fabrication : Boehringer-Mannheim/YAMANOUCI).

Le taux de prévention d'accumulation a été calculé à partir de la formule suivante:

$$20 \quad \frac{A - B}{A} \times 100 (\%)$$

25 dans laquelle A représente le contenu en sorbitol du cristallin d'un rat ,auquel on a appliqué la présente substance. Les résultats obtenus apparaissent dans le Tableau 2.

Tableau 2

Présente substance (3×10^{-6} M)	Taux (%) ¹⁾
Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-galactoside	51
Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-xyloside	55
Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-L-rhamnoside	60
Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-L-arabinoside	62
Sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-glucoside	67
Sel de sodium du m-aminobenzoyl-N-D-mannoside	71
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-mannoside	87
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-glucoside	59
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-galactoside	55
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-xyloside	47
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-L-rhamnoside	65
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-D-fructoside	62
Sel de sodium du p-aminobenzoyl-N-L-arabinoside	53
Insuline	0

Note: 1) Taux de prévention de l'accumulation de sorbitol.

Des résultats présentés dans le Tableau 2, il ressort clairement que la présente substance a le pouvoir d'empêcher l'accumulation de sorbitol dans le cristallin. Ce pouvoir comprend également les aptitudes d'empêchement d'une activité d'une enzyme synthétisante et d'activation d'une activité d'une enzyme décomposante. Le pouvoir d'empêchement de l'accumulation de sorbitol est efficace pour le traitement de la cataracte, de la rétinopathie et de la neuropathie survenant comme complications du diabète sucré.

Ensuite, on décrira à présent une préparation d'une composition de la présente substance. Lorsque l'on utilise la présente substance à titre d'agent pour empêcher l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant, on peut utiliser cette présente substance sous une forme convenant à l'obtention des effets médicaux en fonction du symptôme et de l'ampleur de la maladie et on peut l'utiliser en mélange à un diluant pharmaceutiquement acceptable et/ou à tout autre médicament.

On peut présenter la présente substance sous forme de dose unitaire. La composition contient une quantité efficace de l'ingrédient actif (la présente substance) et peut prendre la forme de poudres, de granules, de comprimés, de comprimés enrobés de sucre, de gélules, de sirops, de pilules, de suspensions, de solutions et d'émulsions à titre de médicament administrable par la voie orale et elle peut aussi adopter la forme d'injections dans des ampoules et des bouteilles à titre de médicament administrable par la voie parentérale, comme aussi la forme de suppositoires.

A titre de diluant, on peut utiliser des solides, des liquides et des semi-solides et, par exemple, les substances qui suivent peuvent être citées en exemples: véhicules, extendeurs, liants, agents mouil-

lants, agents de désintégration, surfactifs ou tensio-actifs, lubrifiants, dispersifs, tampons, parfums, conservateurs, adjuvants de dissolution et solvants.

5 A titre d'exemples concrets de diluants, on peut citer le lactose, le saccharose, la sorbitol, le mannitol, l'amidon, le carbonate de calcium précipitant, l'oxyde de magnésium lourd, le talc, le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium, le cellosolve ou un dérivé de celui-ci, l'amylopectine, l'alcool polyvinylique, 10 la gélatine, le surfactif, l'eau, une solution saline physiologique, l'éthanol, le glycérol, le propylène glycol, le beurre de cacao, le beurre de laurine, la vaseline, la paraffine et des alcools supérieurs.

Un agent pour prévenir l'accumulation de sorbi-
15 tol dans un corps vivant, conforme à la présente invention, peut être produit par n'importe lequel des procédés déjà connus. L'ingrédient actif (la présente substance) est généralement contenu dans la composition pharmaceutique à raison de 0,01 à 100 % en poids, de
20 préférence de 0,05 à 80 % en poids.

Bien que l'agent pour prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant s'administre par la voie orale ou parentérale, on préfère l'administration par la voie orale. L'administration par la voie orale
25 comprend l'administration sublinguale. L'administration par la voie parentérale comprend l'injection (par exemple sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et l'injection de gouttes) et l'administration par la voie rectale.

30 La dose d'administration de l'agent pour prévenir l'accumulation de sorbitol dans un corps vivant dépend de l'espèce, de l'âge, de la différence individuelle et de l'état de la maladie et, en fonction des circonstances, il existe des cas d'administration
35 d'une quantité située en dehors de la dose ci-dessous ;

cependant, lorsqu'un être humain est soumis à l'administration, la dose quotidienne orale de la présente substance varie de 0,1 à 500 mg/par kilo de poids corporel , de préférence de 1 à 250 mg par kilo de poids corporel et la dose quotidienne parentérale fluctue de 0,01 à 200 mg/kilo de poids corporel, de préférence de 0,1 à 100 mg/kilo de poids corporel. Cette dose est subdivisée en fractions égales et celles-ci sont administrées de 1 à 4 fois par jour.

On illustrera la présente invention de manière plus détaillée en se référant à des exemples de tests de l'efficacité de la présente substance , effectués sur l'animal et d'exemples de préparation de compositions pharmaceutiques.

EXEMPLE 1

Quant aux présentes substances qui figurent dans le Tableau 1, on a étudié l'aptitude ou le pouvoir de prévention de l'accumulation du sorbitol dans un cristallin de rat, comme suit.

Après avoir sacrifié un rat de souche Wistar mâle normal (âgé de 8 semaines et d'un poids corporel de 180 - 220 g) par décapitation et saignée, sous légère anesthésie à l'éther, on a extirpé les cristallins des yeux du rat. Après avoir pesé les cristallins, on les a plongés dans 5 ml d'un milieu dans lequel on avait au préalable dissous 3×10^{-6} M de chacune des présentes substances et on a secoué le milieu et on l'a soumis à culture à 37°C pendant une heure. A titre de milieu, on a utilisé une solution aqueuse de 117,6 mM de NaCl, de 3,78 mM de KCl, de 0,54 mM de MgSO_4 , de 0,27 mM de NaH_2PO_4 , de 0,225 mM de KH_2PO_4 , de 26,1 mM de NaHCO_3 , de 0,9 mM de KHCO_3 , de 1,25 mM de CaCl_2 et de 50 mM de glucose.

Après l'achèvement de la culture à agitation, on a lavé deux fois les cristallins avec une solution

saline physiologique et on a mesuré la quantité de sorbitol s'accumulant dans les cellules des cristallins comme suit .

On a homogénéisé les cristallins et une solution aqueuse à 8 % d'acide perchlorique dans un homogénéiseur en verre et on a broyé les cellules du cristallin. On a éliminé les protéines précipitées de l'homogénéisat par séparation à centrifugation (à 3000 tpm pendant 15 minutes) et on a neutralisé la couche surnageante contenant le sorbitol à l'aide d'une solution de KOH 2N. On a quantitativement déterminé la teneur en sorbitol de la couche surnageante neutralisée avec une trousse F D-sorbitol/xylitol (Boehringer-Mannheim/YAMANOUCI).

On a calculé le taux de prévention d'accumulation selon la formule suivante :

$$\frac{A - B}{A} \times 100 (\%)$$

dans laquelle A représente le contenu en sorbitol du cristallin d'un rat, dans le cas duquel on avait utilisé de l'eau distillée au lieu de la présente substance , et B représente le contenu en sorbitol du cristallin avec lequel on avait utilisé la présente substance. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2. A cet égard, on a utilisé de l'insuline à titre de substance comparative.

EXEMPLE 2 : Exemples de préparation de compositions pharmaceutiques

1. Granules

On a convenablement mélangé un gramme du sel de sodium du O-aminobenzoyl-N-D-galactoside , 1,0 g de stéarate de magnésium et 98,0 g de lactose et on a produit 99 g de granules en traitant le mélange à l'aide d'un granulateur du type sec.

2. Comprimés

5 On a convenablement mélangé un gramme du sel de sodium du o-aminobenzoyl-N-D-xyloside, 49,0 g de cellulose microcristalline, 26,0 g d'amidon de maïs et 1,0 g de stéarate de magnésium et on a produit 500 comprimés non enrobés en traitant le mélange par une machine de fabrication de comprimés.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de l'acide aminobenzoïque représenté par la formule:



10 (dans laquelle R représente le reste d'un monosaccharide), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, en vue de la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la cataracte, la rétinopathie ou la névrose provoquée par une accumulation de sorbitol dans un corps vivant.

15 2. Utilisation d'un dérivé de l'acide aminobenzoïque suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le monosaccharide est l'arabinose, le xylose, le glucose, le galactose, le fructose, le mannose ou le rhamnose.

20 3. Utilisation d'un dérivé de l'acide aminobenzoïque suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable précité est un sel de métal alcalin, de métal alcalino-terreux ou un sel d'aluminium.

25 4. Utilisation d'un dérivé de l'acide aminobenzoïque suivant la revendication 3, caractérisée en ce que le sel de métal alcalin est un sel de sodium.



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

BE 8700625
BO 471

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.5)
X	GB-A-2 018 135 (KUREHA KAGAKU KOGYO K.K.) * Page 1, lignes 1-20; page 5, ligne 30 - page 6, ligne 13; tableau 5; revendications 1,2,11-38 * ---	1-4	A 61 K 31/70 C 07 H 15/203
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 6, no. 235 (C-136)[1113], 20 novembre 1982; & JP-A-57 136 519 (KUREHA KAGAKU KOGYO K.K.) 23-08-1982 * Abrégé * ---	1-4	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 6, no. 239 (C-137)[1117], 26 novembre 1982; & JP-A-57 140 717 (KUREHA KAGAKU KOGYO K.K.) 31-08-1982 * Abrégé * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A 61 K C 07 H
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28-01-1992		ORVIZ DIAZ P.	
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 intercalaire			
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.**

BE 8700625
BO 471

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 04/02/92

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
GB-A- 2018135	17-10-79	JP-C- 1097132	14-05-82
		JP-A- 54132239	15-10-79
		JP-B- 56042565	06-10-81
		JP-C- 1131656	17-01-83
		JP-A- 54135231	20-10-79
		JP-B- 57021244	06-05-82
		JP-C- 1097133	14-05-82
		JP-A- 54135232	20-10-79
		JP-B- 56042564	06-10-81
		JP-C- 1169220	30-09-83
		JP-A- 54135738	22-10-79
		JP-B- 57058359	09-12-82
		JP-C- 1132876	27-01-83
		JP-A- 54154729	06-12-79
		JP-B- 57026678	05-06-82
		JP-C- 1249658	25-01-85
		JP-A- 55092320	12-07-80
		JP-B- 59024966	13-06-84
		JP-C- 1249659	25-01-85
		JP-A- 55092319	12-07-80
		JP-B- 59024965	13-06-84
		AU-B- 525638	18-11-82
		AU-A- 4571979	11-10-79
		BE-A- 875344	05-10-79
		CH-A- 638977	31-10-83
		DE-A, C 2914005	18-10-79
		FR-A, B 2421616	02-11-79
		SE-B- 446429	15-09-86
		SE-A- 7902854	07-10-79
		US-A- 4322408	30-03-82
		US-A- 4322409	30-03-82
		US-A- 4315921	16-02-82
		US-A- 4313939	02-02-82
		US-A- 4440757	03-04-84
		US-A- 4380536	19-04-83
		US-A- 4450156	22-05-84
		US-A- 4708950	24-11-87
		US-A- 4657895	14-04-87
		SE-B- 448602	09-03-87

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

BE 8700625

BO 471

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 04/02/92

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
GB-A- 2018135		AU-B- 512207	25-09-80
		AU-A- 4571279	18-10-79
		BE-A- 875451	31-07-79
		CH-A- 638976	31-10-83
		DE-A, C 2914493	25-10-79
		FR-A, B 2422405	09-11-79
		GB-A, B 2018592	24-10-79
		SE-B- 446299	01-09-86
		SE-A- 7902858	12-10-79
		US-A- 4957906	18-09-90
		US-A- 4569842	11-02-86
