PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets [5] : **A61K 33/10, 33/06, A61L 27/00** — **A1**

(11) Numéro de publication internationale: **WO 94/26283**

(43) Date de publication internationale: 24 novembre 1994 (24.11.94)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00564

(22) Date de dépôt international: 11 mai 1994 (11.05.94)

(30) Données relatives à la priorité:
93/05783 13 mai 1993 (13.05.93) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: INOTEB [FR/FR]; Le Guernol, F-56920 Saint-Gonnery (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: PATAT, Jean-Louis [FR/FR]; 176, boulevard Malesherbes, F-75017 Paris (FR). CIROTTEAU, Yves [FR/FR]; 191, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

(74) Mandataire: TONNELLIER, Jean-Claude; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: USE OF PARTICLES OF A BIOCOMPATIBLE, BIOABSORBABLE CALCIUM SALT AS ACTIVE PRINCIPLE IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR LOCAL TREATMENT OF BONE DEMINERALIZING DISEASES

(54) Titre: UTILISATION DE PARTICULES D'UN SEL DE CALCIUM BIOCOMPATIBLE ET BIORESORBABLE COMME INGREDIENT ACTIF DANS LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT LOCAL DES MALADIES DEMINERALISANTES DE L'OS

(57) Abstract

Use of at least one biocompatible, bioabsorbable calcium salt in the form of particles smaller than 8 mm as active principle in the preparation of a medicament for local treatment of bone demineriliziug diseases or bone mineralization disorders by implantation thereof in the spongy portion or medullary canal of the bone, particularly for restarting the process of bone remineralization and reconstruction of the absorbed trabeculae of bone. In patients suffering from osteoporosis, for example, this treatment shows reinitialization of the remineralization process and reconstruction of the trabeculae of bone, with a considerable increase in the bone stock of the bone treated.

(57) Abrégé

Utilisation d'au moins un sel de calcium biocompatible et biorésorbable, sous forme de particules, ayant des dimensions inférieures à 8 mm, comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament destiné au traitement local, par implantation dans la partie spongieuse ou le canal médullaire de l'os, des maladies liées à la déminéralisation ou à des troubles de minéralisation de l'os, en particulier dans le but de relancer le processus de reminéralisation de l'os et de reconstruction des travées osseuses résorbées. Par exemple, chez les malades atteints d'ostéoporose, ce traitement permet d'observer une relance du processus de reminéralisation et la reconstruction des travées osseuses, avec une augmentation très importante de la masse osseuse de l'os traité.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**GB**	Royaume-Uni	**MR**	Mauritanie
AU	Australie	**GE**	Géorgie	**MW**	Malawi
BB	Barbade	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BE	Belgique	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BG	Bulgarie	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BR	Brésil	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BY	Bélarus	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
CA	Canada	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CG	Congo			**SE**	Suède
CH	Suisse	**KR**	République de Corée	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kazakhstan	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
CZ	République tchèque	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DE	Allemagne	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	**ML**	Mali	**UZ**	Ouzbékistan
FR	France	**MN**	Mongolie	**VN**	Viet Nam
GA	Gabon				

Utilisation de particules d'un sel de calcium biocompatible et biorésorbable comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament destiné au traitement local des maladies déminéralisantes de l'os

L'invention se rapporte au domaine du traitement de certaines maladies osseuses.

On sait que l'os est un tissu en perpétuel renouvellement. Schématiquement, des ostéoblastes sécrètent une matrice minérale constituée principalement d'hydroxyapatite, et l'ostéoblaste entouré de cette matrice minérale se transforme en ostéocyte. Concurremment, des cellules spécialisées, notamment des ostéoclastes, détruisent la matrice minérale. Dans l'os sain, l'espace ainsi libéré est occupé à nouveau par les ostéoblastes, et ainsi de suite.

Il est important de conserver un équilibre entre l'ostéogénèse et la résorption osseuse pour que l'os puisse assurer sa fonction dans le squelette.

On connaît un certain nombre de maladies liées à une déminéralisation ou à des troubles de minéralisation de l'os. La maladie la plus connue est certainement l'ostéoporose, dans laquelle le renouvellement du tissu osseux est déséquilibré car la destruction de la matrice osseuse par les ostéoclastes devient prépondérante. L'activité des ostéoblastes est fortement diminuée et à mesure de la progression de la maladie, la matrice minérale est présente en quantité insuffisante pour permettre à l'activité des ostéoblastes de se développer normalement. Il en résulte que la reconstruction de la matrice osseuse est interrompue ou en tout cas insuffisante pour maintenir les conditions nécessaires au processus d'ostéogénèse. Les ponts de tissu osseux de l'os spongieux sont réduits en nombre, en épaisseur et en volume relatif. La densité de l'os diminue, ce qui entraîne une fragilité mécanique plus grande. Il en résulte des fractures osseuses à la suite de chocs ou de chutes (notamment fractures du fémur, des poignets ou de l'humérus) ou encore des tassements vertébraux sous la pression exercée par le poids du corps. La réparation de telles fractures peut devenir difficile du fait de la faible masse osseuse disponible pour la réparation. On sait en particulier que les fractures du col du fémur chez les personnes âgées atteintes d'ostéoporose peuvent conduire à un décès dans environ 20 % des cas.

D'autres maladies sont accompagnées d'une déminéralisation ou d'une faible minéralisation ou d'un défaut de minéralisation de l'os. C'est le cas notamment de la maladie de Paget, des dysplasies fibreuses, et des ostéodystrophies provoqués notamment par certaines insuffisances rénales. En outre, la déminéralisation de l'os maxillaire peut être à l'origine de certaines maladies parodontales.

Jusqu'à présent les traitements des maladies déminéralisantes de l'os, en particulier de l'ostéoporose, comprennent un apport de calcium par voie orale, éventuellement en association avec la vitamine D, ou l'administration d'estrogènes éventuellement en

combinaison avec des progestatifs. Ces traitements peuvent arrêter le processus de dégradation, sans permettre une réminéralisation par restauration de la trame osseuse.

L'administration de fluorures, également par voie orale, stimule l'activité ostéoblastique et peut entraîner une augmentation de la masse osseuse de 5 à 10 % par an chez les patients répondeurs (environ 60 % des cas). Toutefois, le traitement par les fluorures présente l'inconvénient d'une certaine toxicité par cumul des doses, avec apparition de microfissures osseuses qui peuvent être à l'origine de douleurs importantes.

On a maintenant découvert qu'il est possible de relancer la reminéralisation de l'os en apportant localement du calcium sous la forme d'un sel biocompatible et biorésorbable.

On a observé que l'application locale, à l'intérieur de l'os, d'un sel de calcium, permet de relancer un processus de reminéralisation et de restauration de la trame osseuse, avec notamment augmentation de la densité osseuse (et donc de la solidité de l'os), alors que l'apport de calcium par voie orale ne permet pas de relancer le processus de reconstruction des travées osseuses résorbées. En outre, grâce à ce traitement local, la reminéralisation est particulièrement rapide. Il convient de noter que le processus de reminéralisation s'étend à l'ensemble de l'os et non à la seule partie en contact avec la zone d'implantation du sel de calcium.

On a déjà décrit l'utilisation de divers sels de calcium, et en particulier de carbonate (notamment sous forme de corail) ou de phosphates (notamment sous la forme d'hydroxyapatite) comme implants utilisables comme pièces de prothèses osseuses ou de pièces de comblement favorisant la réhabitation par de l'os néo-formé, notamment dans le cas où le matériau de prothèse est biodégradable ou comporte un système de pores ouverts.

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un sel de calcium biocompatible et biorésorbable, sous forme de particules ayant des dimensions inférieures à 8 mm, comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament destiné au traitement local des maladies liées à la déminéralisation ou à des défauts de minéralisation de l'os, en particulier dans le but de rétablir le processus de reminéralisation de l'os.

Le médicament obtenu selon l'invention peut être utilisé notamment dans le traitement de l'ostéoporose, de la maladie de Paget, des dysplasies fibreuses et des ostéodystrophies. Il convient de noter en particulier que, dans le cas d'une ostéoporose, lorsqu'une fragilisation importante des os, et notamment du fémur, a été détectée, il est possible de traiter le malade avant qu'une fracture se produise.

Parmi les sels de calcium utilisables on citera en particulier le gluconate, le tartrate, le glycérophosphate, le sulfate, le carbonate et les phosphates, y compris le fluorophosphate, le phosphate tricalcique, etc.

Ces divers sels de calcium ont des temps de résorption différents, dépendant

notamment de leur solubilité. On peut ainsi faire varier la vitesse de résorption par un mélange de sels de calcium ayant des vitesses de résorption différentes, ce qui permet à la fois un apport de calcium rapide tout en disposant d'une réserve pour un apport à long terme.

Lorsqu'ils sont présents, les phosphates, tels que le phosphate tricalcique ou l'hydroxyapatite, qui sont faiblement résorbables, sont employés de préférence en mélange avec d'autres sels de calcium plus rapidement résorbables. Selon un mode de réalisation particulier, on utilise un ingrédient actif exempt de phosphates.

Le matériau constituant l'ingrédient actif peut être présent notamment sous la forme de petites billes, de cylindres ou de granulés. Ces particules sont préparées selon les procédés usuels.

Généralement, elles ont des dimensions inférieures à 5 mm. Le plus souvent, on utilisera des particules ayant des dimensions de 0,2 à 4 mm, et notamment de 0,3 à 3 mm. La vitesse de résorption augmente lorsque les dimensions des particules diminuent.

Dans un mode de réalisation particulier, l'ingrédient actif du médicament obtenu selon l'invention contient au moins un carbonate de calcium, sous forme d'aragonite ou de calcite. Le carbonate peut être un matériau d'origine naturelle obtenu notamment à partir de squelettes de corail madréporaire (en particulier *Porites*, *Pocillopora*, *Acropora* ou *Favites* ou de coquilles de mollusques (par exemple *Pinctada margaritifera*). Parmi les matériaux naturels à base de calcite, on citera en particulier les matériaux obtenus à partir de squelette d'échinoderme, notamment des épines d'oursin (tel que *Citaris*). Les traitements que l'on effectue par exemple sur le matériau de corail brut pour le transformer en matériau biocompatible (lavages, stérilisations) sont décrits notamment dans le document FR-2.460.657.

Les billes, cylindres ou granulés peuvent être obtenus notamment par broyage, par usinage et/ou par usure. Ils peuvent être constitués en matériau poreux ou non poreux.

Le médicament obtenu selon l'invention peut constituer une poudre administrable par injection (en particulier lorsqu'il s'agit de petites billes), à l'aide d'un dispositif injecteur muni d'un trocard. Dans le cas d'une opération à ciel ouvert, par exemple lors de la pose de pièces d'ostéosynthèse après une fracture du col fémoral, on peut directement mettre en place le médicament selon l'invention. Dans certains cas la mise en place à l'intérieur de l'os sera facilitée par mélange du sel de calcium avec un véhicule permettant de donner au médicament la consistance d'une pâte fluide. Le véhicule permettant de présenter le médicament sous forme de pâte fluide peut être du sérum physiologique, ou encore du sang, du plasma sanguin, de la moelle osseuse, ou une colle biologique. Ces véhicules d'origine naturelle peuvent être des produits autologues, c'est à dire prélevés sur l'individu traité lui-même ou obtenus à partir de substances prélevées sur l'individu traité.

On peut en outre mélanger les particules de sel de calcium ou les imprégner avec au

moins une substance favorisant l'ostéogénèse, par exemple des sels de strontium (notamment le carbonate), des fluorures (par exemple fluorure de sodium), des facteurs de croissance, etc.

Le sang et la moelle osseuse notamment contiennent de tels facteurs de croissance.

On peut également préparer le médicament obtenu selon l'invention sous la forme d'une pâte fluide à l'aide d'une solution ou suspension de protéines comme par exemple le collagène, la fibronectine, etc, ou à l'aide d'un agent gélifiant biocompatible comme la carboxyméthyl cellulose ou la méthyl cellulose.

Dans le médicament obtenu selon l'invention, le sel de calcium représente généralement de 40 à 100 % en poids par rapport au poids total du médicament, et en particulier de 40 à 97 %.

Le médicament obtenu selon l'invention est administré, dans l'os spongieux et/ou dans le canal médullaire, de façon à appliquer une quantité efficace du sel de calcium, qui dépend du sel de calcium utilisé et de l'os à traiter (en particulier du volume de l'os) et de l'état du malade. Généralement, on administre de 1 à 25 g de calcium à l'aide du médicament obtenu selon l'invention. Dans le cas du traitement d'un fémur ou d'un humérus, on administre le médicament obtenu selon l'invention de façon à implanter par exemple de 2 à 20 g de calcium. Dans une vertèbre, on peut administrer par exemple une quantité de médicament suffisante pour apporter de 2 à 15 g de calcium.

Dans une forme de réalisation préférée, le médicament de l'invention contient des facteurs de croissance.

On sait que les facteurs de croissance sont des substances qui favorisent notamment la régénération des cellules et des tissus, et dont certaines ont été préconisées notamment dans le traitement de l'ostéoporose. Lors d'une lésion cellulaire *in vivo*, les thrombocytes (ou plaquettes) libèrent de nombreux facteurs de croissance, comme par exemple le PDGF (Platelet-derived growth factor), le TGF bêta (transforming growth factor bêta), les IGF-I et -II (insulin-related growth factor), etc.

On rappelle que l'on désigne par la dénomination "colles biologiques", des concentrés de protéines coagulables par la thrombine, ou des solutions de fibrinogène, qui sont utilisées dans la réalisation d'un matériau collant permettant notamment de réunir les tissus vivants tout en exerçant une action hémostatique ; voir par exemple le brevet FR-2.448.900. On peut préparer des colles biologiques enrichies en facteurs de croissance d'origine plaquettaire, par exemple selon le procédé de la demande de brevet FR n° 92.11643, déposée par la demanderesse le 30 Septembre 1992, ce procédé consistant principalement à congeler un plasma enrichi en plaquettes et à recueillir un cryoprécipité, constituant ladite colle, en réchauffant le plasma congelé à une température de +1 à +6°C environ, et en particulier vers +4°C.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 :

On a utilisé un premier médicament constitué par des billes de corail *Porites*, ayant des dimensions de 2 à 3 mm, commercialisées sous la dénomination BIO-SPHERE par la Société INOTEB.

On a aussi utilisé un second médicament constitué par des granulés de corail *Acropora*, ayant des dimensions de 0,3 à 1 mm, en mélange avec un gel de collagène, sous forme d'une pâte commercialisée sous la dénomination BIOCORAL GEL par la Société INOTEB. Ce produit contient 65 % en poids de granulés de corail.

On a utilisé ces médicaments pour traiter des patients âgés de plus de 80 ans, atteints d'ostéoporose se traduisant par un effondrement du corps vertébral au niveau lombaire.

A l'aide d'un dispositif injecteur muni d'un trocard, on a injecté dans le corps vertébral à traiter, par la voie postérieure et en passant par le pédicule, le médicament de l'invention.

Dans chaque cas, on a implanté, en une seule fois, environ 13 g de corail.

Au bout d'un mois, on peut observer (par radiographie) une reconstruction osseuse consolidant la vertèbre. Les douleurs consécutives au tassement vertébral s'atténuent puis disparaissent.

EXEMPLE 2 :

On prend en charge des patients âgés de plus de 80 ans atteints d'ostéoporose, et souffrant d'une fracture du col fémoral.

Avant de mettre en place un système métallique clou-plaque d'ostéosynthèse, on introduit dans le foyer de fracture le médicament préparé à l'exemple 1, de façon à implanter dans chaque cas environ 20 g de corail.

Au bout d'un mois, on constate par exploration radiographique une reconstruction des travées osseuses. Au bout de trois mois, on observe une nette augmentation de l'épaisseur de la corticale de l'os traité. Au bout d'un an, l'exploration par tomodensitométrie montre que la masse osseuse est 8 fois supérieure à celle mesurée sur l'os opposé non traité.

Le patient peut être remis précocement en station debout.

EXEMPLE 3 :

On procède sur des lapins à une trépanation bilatérale et symétrique du crâne au niveau des os pariétaux, par ablation de deux volets circulaires de 10 mm de diamètre.

On constitue cinq lots de lapins : quatre groupes de test et un groupe témoin. Sur les individus de chaque groupe de test, un seul côté est traité.

Groupe 1 (Symbole MF) : on applique dans l'une des fenêtres 50 microlitres de gel de méthylcellulose contenant 1 µg de TGF bêta.

Groupe 2 (Symbole BF) : on applique dans l'une des fenêtres 100 µl de colle biologique à laquelle on a ajouté 1 µg de TGF bêta.

Groupe 3 (Symbole BCF) : on applique 50 microlitres d'un mélange analogue à celui appliqué au groupe BF, mais contenant en outre 70 mg de granulés de corail *Porites*, commercialisés sous la dénomination BIOCORAL 450 par la Société INOTEB.

Groupe 4 (Symbole BC) : on applique le même mélange que pour le groupe 3, mais sans facteur de croissance.

On suit l'évolution de la construction osseuse par tomodensitométrie crânienne. Les diamètres et surface des trépanations sont mesurées sur un analyseur d'images. Après le sacrifice des animaux étudiés, au bout d'un mois, la calotte crânienne est prélevée puis préparée avec un microtome pour l'analyse histologique par histomorphométrie et microscopie en fluorescence. Pour marquer les surfaces d'ostéoformation, on a injecté 2 ml d'oxytétraquinol aux dixième et troisième jours précédant le sacrifice.

On a fait les observations suivantes :

Au bout de 30 jours, les groupes BC et BCF ont complètement recouvert la cicatrice par un tissu ostéoïde.

Pour les autres groupes, le recouvrement n'est pas complet. Le diamètre du côté traité est inférieur au diamètre du côté témoin. Le diamètre du côté témoin est inférieur aux diamètres observés dans le groupe témoin.

Le volume des travées osseuses (VTO) a été déterminé par histomorphométrie.

Le groupe BCF a le VTO le plus élevé, suivi par le groupe BC.

L'étude des animaux des groupes traités avec du corail montre que les granulés sont résorbés progressivement. Le corail a permis la création rapide de travées osseuses entre ces granulés.

D'une façon générale, l'adjonction du facteur de croissance élève la vitesse de reminéralisation.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un sel de calcium biocompatible et biorésorbable, sous forme de particules, ayant des dimensions inférieures à 8 mm, comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament destiné au traitement local des maladies liées à la déminéralisation ou à des défauts de minéralisation de l'os, en particulier dans le but de relancer le processus de reminéralisation de l'os et de reconstruction des travées osseuses résorbées.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que lesdites maladies sont l'ostéoporose, la maladie de Paget, les dysplasies fibreuses et les ostéodystrophies.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que que ledit médicament est destiné à être implanté dans la partie spongieuse ou dans le canal médullaire d'un os.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que ledit sel de calcium est choisi parmi les suivants : le gluconate, le tartrate, le glycérophosphate, le sulfate, le carbonate et les phosphates.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit sel de calcium est un carbonate.

6. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit carbonate est sous forme d'aragonite ou de calcite.

7. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit carbonate provient de squelettes de corail, de squelettes d'échinodermes, ou de coquilles de mollusques.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit ingrédient actif est exempt de phosphates.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules ont des dimensions inférieures à 5 mm, et en particulier des dimensions pouvant aller de 0,2 à 4 mm.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que lesdites particules sont mélangées avec au moins une substance favorisant l'ostéogénèse et ou permettant de mettre lesdites particules sous la forme d'une pâte fluide.

11. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ladite substance est choisie parmi les sels de strontium, les fluorures, les facteurs de croissance, le sang, le plasma sanguin, la moelle osseuse, le collagène, une colle biologique, et un agent gélifiant biocompatible.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée

par le fait que le sel de calcium représente de 40 à 100 % en poids par rapport au poids total du médicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/FR 94/00564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K33/10 A61K33/06 A61L27/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO,A,89 06944 (BESINS T.R.) 10 August 1989 see page 4, line 1 - line 21 see page 11, line 29 - line 35 see page 12, line 1 - line 17 see abstract; claims 2,3	1,4-8 10
X	EP,A,0 395 187 (INTERPORE INTERNATIONAL) 31 October 1990 see page 3, line 13 - line 17 see page 4, line 42 - line 53; claims 1,2,19	1,4-7,9, 11,12
X	FR,A,2 637 502 (DUROSELLE P.) 13 April 1990 see page 2, line 21 - line 25 see page 4, line 18	1,4-8,11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 1994	10. 08. 94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Peltre, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/FR 94/00564

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,86 01726 (MERCK) 27 March 1986 see page 10, line 1 - line 5 see page 17, line 14 - line 35; claims 1-3; examples 2,5-7	1,4,9-12
X	WO,A,87 03491 (EWERS R.) 18 June 1987 see page 2, line 24 - line 29 see page 4, line 25 - line 30; claims 1-5	1,4,11
Y	DE,A,41 30 546 (BAYLINK D.) 18 March 1993 see column 1, line 61 - line 67; claims 1,5,6	10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/FR 94/00564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8906944	10-08-89	AU-A-	3046289	25-08-89
EP-A-0395187	31-10-90	US-A-	4976736	11-12-90
		CA-A-	2013420	28-10-90
		JP-A-	3068370	25-03-91
FR-A-2637502	13-04-90	NONE		
WO-A-8601726	27-03-86	DE-C-	3433210	05-06-86
		EP-A,B	0193588	10-09-86
		JP-B-	5088148	21-12-93
		JP-T-	62500153	22-01-87
		US-A-	4917702	17-04-90
WO-A-8703491	18-06-87	DE-C-	3542744	27-05-87
		AU-B-	583443	27-04-89
		AU-A-	6735687	30-06-87
		CA-A-	1276430	20-11-90
		EP-A,B	0230570	05-08-87
		JP-B-	3046146	15-07-91
		JP-T-	63500778	24-03-88
		US-A-	4770860	13-09-88
DE-A-4130546	18-03-93	AU-A-	2553992	27-04-93
		WO-A-	9305823	01-04-93
		EP-A-	0557498	01-09-93
		JP-T-	6503358	14-04-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 94/00564

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 5 A61K33/10 A61K33/06 A61L27/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 5 A61K A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X Y	WO,A,89 06944 (BESINS T.R.) 10 Août 1989 voir page 4, ligne 1 - ligne 21 voir page 11, ligne 29 - ligne 35 voir page 12, ligne 1 - ligne 17 voir abrégé; revendications 2,3 ---	1,4-8 10
X	EP,A,0 395 187 (INTERPORE INTERNATIONAL) 31 Octobre 1990 voir page 3, ligne 13 - ligne 17 voir page 4, ligne 42 - ligne 53; revendications 1,2,19 ---	1,4-7,9, 11,12
X	FR,A,2 637 502 (DUROSELLE P.) 13 Avril 1990 voir page 2, ligne 21 - ligne 25 voir page 4, ligne 18 --- -/--	1,4-8,11

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
21 Juillet 1994	10. 08. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Peltre, C

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 94/00564

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,86 01726 (MERCK) 27 Mars 1986 voir page 10, ligne 1 - ligne 5 voir page 17, ligne 14 - ligne 35; revendications 1-3; exemples 2,5-7	1,4,9-12
X	WO,A,87 03491 (EWERS R.) 18 Juin 1987 voir page 2, ligne 24 - ligne 29 voir page 4, ligne 25 - ligne 30; revendications 1-5	1,4,11
Y	DE,A,41 30 546 (BAYLINK D.) 18 Mars 1993 voir colonne 1, ligne 61 - ligne 67; revendications 1,5,6	10

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No
PCT/FR 94/00564

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8906944	10-08-89	AU-A-	3046289	25-08-89
EP-A-0395187	31-10-90	US-A-	4976736	11-12-90
		CA-A-	2013420	28-10-90
		JP-A-	3068370	25-03-91
FR-A-2637502	13-04-90	AUCUN		
WO-A-8601726	27-03-86	DE-C-	3433210	05-06-86
		EP-A,B	0193588	10-09-86
		JP-B-	5088148	21-12-93
		JP-T-	62500153	22-01-87
		US-A-	4917702	17-04-90
WO-A-8703491	18-06-87	DE-C-	3542744	27-05-87
		AU-B-	583443	27-04-89
		AU-A-	6735687	30-06-87
		CA-A-	1276430	20-11-90
		EP-A,B	0230570	05-08-87
		JP-B-	3046146	15-07-91
		JP-T-	63500778	24-03-88
		US-A-	4770860	13-09-88
DE-A-4130546	18-03-93	AU-A-	2553992	27-04-93
		WO-A-	9305823	01-04-93
		EP-A-	0557498	01-09-93
		JP-T-	6503358	14-04-94