



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b>  <b>A61K 9/08, 47/20, 47/38</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 92/15281</b>  <b>(43) Date de publication internationale: 17 septembre 1992 (17.09.92)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/EP92/00441 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 28 février 1992 (28.02.92) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 91/02581                      1er mars 1991 (01.03.91)                      FR <b>(71)(72) Déposant et inventeur:</b> LEFESVRE, André [FR/FR]; 3 bis, rue du Général-Leclerc, F-78110 Le Vésinet (FR). <b>(74) Mandataire:</b> ICB INGENIEURS CONSEILS EN BRE- VETS S.A.; 6, passage Max.-Meuron, CH-2001 Neuchâ- tel (CH).		<b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF KAPOSI'S SARCOMA <b>(54) Titre:</b> COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE KAPOSI <b>(57) Abstract</b> <p>Pharmaceutical composition for the treatment of Kaposi's sarcoma. The aim of the invention is to produce a composition for the effective treatment of tumours without the secondary effects of the other known technics. This aim is achieved with the aid of a pharmaceutical composition to the treatment of Kaposi's sarcoma, characterized in that it comprises a first compound of the family of drugs capable of blocking morphine receptors and a second compound facilitating the penetration of the first compound inside the cells of the human body.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour le traitement des tumeurs de Kaposi. Le but de l'invention est de réaliser une composition permettant de traiter efficacement des tumeurs sans obtenir les effets secondaires des autres techniques connues. Ce but est atteint à l'aide d'une composition pharmaceutique pour le traitement des tumeurs de Kaposi, caractérisée en ce qu'elle comprend un premier composé de la famille des médicaments capables de bloquer les récepteurs à la morphine, et un deuxième composé facilitant la pénétration dudit premier composé à l'intérieur des cellules du corps humain.</p>		

**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	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brsil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES  
TUMEURS DE KAPOSI

La présente invention concerne une composition pharmaceutique injectable de préférence par voie intraveineuse et destinée au traitement des tumeurs de Kaposi.

5 Le sarcome de Kaposi est une affection fréquente en Afrique équatoriale et également dans les pays du bassin méditerranéen, chez les hommes de 40 à 60 ans. Ce cancer peut également survenir chez des personnes dont le système immunitaire est défaillant, par exemple, les malades atteints du SIDA (syndrome d'immuno déficience acquise).

10 Le syndrome de Kaposi se caractérise par l'apparition sur la peau de taches violacées ou de nodules durs, enchassés dans le derme.

Cette éruption s'étend progressivement et entraîne une évolution fatale en quelques mois ou quelques années.

15 Afin de soigner ces tumeurs de Kaposi, on a utilisé jusqu'à présent diverses techniques comme la radiothérapie, la chimiothérapie anti-cancéreuse et l'emploi d'interférons alpha 2B. La radiothérapie donne des résultats intéressants sur le plan esthétique, notamment avec la disparition des taches sur la peau, mais ne soigne pas la maladie proprement dite.

20 La chimiothérapie donne également certains résultats partiels mais entraîne des effets secondaires et une toxicité non négligeable. Enfin, l'interféron alpha 2B ne donne pas de très bons résultats et produit des effets secondaires comme l'apparition de fièvre chez le patient traité.

25 On a également préconisé l'emploi de la méthionine enképhaline comme principe actif pour tenter de soigner ce type de cancer, (voir notamment l'article de Zunich. K. et Kirkpatrick. C.H, Journal of Clin. Immunology, Vol. 8, No 2, 1988).

30 La méthionine enképhaline est un pentapeptide opioïde qui présente non seulement des propriétés analgésiques, anxiolytiques,

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

et anti-dépressives mais également, des propriétés immunomodulatrices en particulier au niveau des lymphocytes.

Malgré le grand intérêt thérapeutique théorique de la méthionine enképhaline, notamment en ce qui concerne ses propriétés immunomodulatrices, ce produit a été peu utilisé jusqu'à présent. En effet, 5  
Zunich et Kirkpatrick ont conclu que bien que la méthionine enképhaline ait des effets in vitro, elle n'entraînait pas de régression des tumeurs des malades atteints du sarcome de Kaposi.

En conséquence, ce produit a été rejeté par l'homme de l'art qui 10  
le considérerait comme inefficace pour soigner le sarcome de Kaposi.

Le but de la présente invention est de fournir une nouvelle composition pharmaceutique permettant de traiter efficacement les tumeurs de Kaposi, sans présenter les inconvénients des produits ou des techniques de l'art antérieur.

A cet effet, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique pour le traitement des tumeurs de Kaposi. 15

Selon les caractéristiques de l'invention, ladite composition comprend un premier composé de la famille des produits capables de bloquer les récepteurs à la morphine, et un second composé facilitant la pénétration dudit premier composé à l'intérieur des cellules du corps humain. 20

En effet, le déposant a constaté par des observations cliniques, que la morphine, utilisée parfois lors de trachéotomies réalisées sur des malades atteints du SIDA, aggravait leur état. En conséquence, il a eu l'idée d'utiliser des produits capables de bloquer les récepteurs à la morphine. Toutefois, comme expliqué ci-dessus, ce type de produit, tel que la méthionine enképhaline n'est pas efficace. L'invention consiste donc à associer à un composé de cette famille de produits, un second composé facilitant la pénétration du premier composé dans l'organisme. 30

De façon tout à fait inattendue, on a ainsi découvert que les produits bloquant les récepteurs à la morphine pouvaient soigner efficacement le sarcome de Kaposi.

De plus, l'utilisation du second composé permet de diminuer les doses du premier composé tout en ayant de bons résultats cliniques. 35

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description suivante d'un mode de réalisation de l'invention.

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

La composition pharmaceutique selon l'invention comprend donc un premier composé de la famille des produits capables de bloquer les récepteurs à la morphine et un second composé facilitant la pénétra-  
tion dudit premier composé à l'intérieur des cellules du corps  
5 humain.

Le premier composé est choisi par exemple parmi les enképhalines ou les endorphines et de préférence parmi la leucine enképhaline, la lysine enképhaline ou la méthionine enképhaline.

Le second composé est choisi par exemple, parmi la carboxyméthylcellulose, le dioctylsulfosuccinate de sodium ou de préférence  
10 le diméthylsulfoxyde (DMSO).

On peut également ajouter à cette composition un troisième composé piégeant les radicaux libres. Ce troisième composé est choisi par exemple parmi la vitamine E, la vitamine C, le glutathion  
15 ou de préférence la superoxyde dimutase.

La composition selon l'invention comprend :

- entre 0,004 et 2 mg environ du premier composé, de préférence entre 0,02 et 0,4 mg environ ou mieux environ 0,1 mg par ml d'une solution comprenant de préférence entre 15 et 65% du deuxième  
20 composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique, ou mieux environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.

Lorsque la composition pharmaceutique selon l'invention comprend un troisième composé piégeant les radicaux libres, elle en comprend :

25 - de préférence entre  $8 \cdot 10^{-4}$  mg et  $2 \cdot 10^{-2}$  mg ou mieux environ 0,004 mg par ml d'une solution comprenant de préférence entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique ou mieux environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.

30 Un exemple de préparation va maintenant être décrit :

#### Exemple 1

On mélange 25 mg de méthionine en képhaline et éventuellement 1 mg de superoxyde dimutase dans 100 ml de DMSO et 150 ml d'eau physiologique.

35 Le mélange est alors stérilisé à froid, par filtration sur un filtre réalisé en un matériau non sensible aux produits utilisés.

Le mode d'administration est le suivant :

**FEUILLE DE REMPLACEMENT**

La composition précédente est administrée au patient sous forme d'une injection intraveineuse lente ou d'une perfusion intraveineuse dans du sérum salé isotonique, à raison de 2,5 ml au rythme d'une injection quotidienne pendant 15 jours, puis deux injections par  
5 semaine pendant 2 mois.

A l'issu d'un mois de traitement, on a observé chez les patients une disparition quasi complète des taches noires des tumeurs cutanées de Kaposi et des oedèmes qui les accompagnent ainsi qu'une disparition de la dyspnée chez les malades présentant un Kaposi  
10 pulmonaire. On a également observé une nette amélioration de l'asthénie et de l'état général des malades. Toutefois, ces améliorations nécessitent un traitement d'entretien pour que les symptômes ne réapparaissent pas.

Il semble que l'addition de la superoxyde dimutase permette  
15 d'obtenir les mêmes résultats cliniques plus rapidement.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des tumeurs de Kaposi, caractérisée en ce qu'elle comprend un premier composé de la famille des produits capables de bloquer les récepteurs à la morphine, et un deuxième composé facilitant la pénétration dudit premier  
5 composé à l'intérieur des cellules du corps humain.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le premier composé est choisi parmi les enképhalines ou les endorphines.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le premier composé est choisi parmi la leucine  
10 enképhaline, la lysine enképhaline ou la méthionine enképhaline.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le deuxième composé est choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la carboxyméthylcellulose de sodium ou le dioctylsulfo-  
15 succinate de sodium.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0.004 et 2 mg environ du premier composé pour 1 ml d'une solution comprenant entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique.
- 20 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0.004 et 2 mg environ du premier composé pour 1 ml d'une solution comprenant environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,02 et 0,4 mg environ du  
25 premier composé pour 1 ml d'une solution comprenant entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,02 et 0,4 mg environ du  
30 premier composé pour 1 ml d'une solution comprenant environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 0,1 mg du premier composé

pour 1 ml d'une solution comprenant entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend environ 0,1 mg du premier composé  
5 pour 1 ml d'une solution comprenant environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un troisième composé piégeant les radicaux libres.

10 12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le troisième composé piégeant les radicaux libres est choisi parmi la superoxyde dimutase, la vitamine E, la vitamine C ou le glutathion.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, 7 ou 9,  
15 caractérisée en ce qu'elle comprend entre  $8 \cdot 10^{-4}$  mg et  $2 \cdot 10^{-2}$  mg d'un composé piégeant les radicaux libres pour 1 ml d'une solution comprenant entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, 8 ou  
20 10, caractérisée en ce qu'elle comprend entre  $8 \cdot 10^{-4}$  mg et  $2 \cdot 10^{-2}$  mg d'un composé piégeant les radicaux libres pour 1 ml d'une solution comprenant environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 13,  
25 caractérisée en ce qu'elle comprend environ 0,004 mg d'un composé piégeant les radicaux libres pour 1 ml d'une solution comprenant entre 15 et 65% du deuxième composé et entre 85 et 35% d'eau physiologique.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14,  
30 caractérisée en ce qu'elle comprend environ 0,004 mg d'un composé piégeant les radicaux libres pour 1 ml d'une solution comprenant environ 40% du deuxième composé et environ 60% d'eau physiologique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 92/00441

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int.Cl. <sup>5</sup>	A61K 9/08 A61K 47/20 A61K 47/38			
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
Int.Cl. <sup>5</sup>	A61K			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	US, A, 4910021 (J. D. DAVIS) 20 March 1990 see claims 1-2,4;column 3,lines 41-48 --	1-2,4		
A	EP, A, 0341661 (DU PONT) 15 November 1989 see claims 1,3,8-9;page 3,lines 11-30 --	1-2,4		
A	EP, A, 0181001 (EISAI) 14 May 1986 see claims 1,3,19;page 26,lines 19-21,31;page 27,lines 1-2 --	1-2,4		
A	Derwent WPIL, access No. 90-079189 [11], Derwent Publications Ltd, London, GB; & JP, A, 2032028 (ROMAN KOGYO K.K.) 1 February 1990 see abstract  -----	1-2,4		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
22 April 1992 (22.04.92)	27 May 1992 (25.05.92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
EUROPEAN PATENT OFFICE				

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9200441  
SA 57122

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 11/05/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4910021	20-03-90	EP-A- 0225189	10-06-87
		JP-A- 62195324	28-08-87
EP-A- 0341661	15-11-89	AU-B- 616968	14-11-91
		AU-A- 3468289	16-11-89
		JP-A- 1319428	25-12-89
EP-A- 0181001	14-05-86	JP-A- 61115097	02-06-86
		AU-B- 588837	28-09-89
		AU-A- 4938985	15-05-86
		CA-A- 1267997	17-04-90
		SU-A- 1433415	23-10-88
		US-A- 4707468	17-11-87

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP 92/00441

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
Int.C1.5	A 61 K 9/08	A 61 K 47/20      A 61 K 47/38
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
A	US,A,4910021 (J.D. DAVIS) 20 mars 1990, voir revendications 1-2,4; colonne 3, lignes 41-48 ---	1-2,4
A	EP,A,0341661 (DU PONT) 15 novembre 1989, voir revendications 1,3,8-9; page 3, lignes 11-30 ---	1-2,4
A	EP,A,0181001 (EISAI) 14 mai 1986, voir revendications 1,3,19; page 26, lignes 19-21,31; page 27, lignes 1-2 ---	1-2,4
A	Derwent WPIL, numéro d'accès 90-079189 [11], Derwent Publications Ltd, Londres, GB; & JP,A,2032028 (ROMAN KOGYO K.K.) 1 février 1990, voir l'abrégé -----	1-2,4
<p>° Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
22-04-1992	27. 05. 92	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	 MISS T. MORTENSEN	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

EP 9200441  
SA 57122

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 11/05/92  
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
US-A- 4910021	20-03-90	EP-A- 0225189	10-06-87
		JP-A- 62195324	28-08-87
EP-A- 0341661	15-11-89	AU-B- 616968	14-11-91
		AU-A- 3468289	16-11-89
		JP-A- 1319428	25-12-89
EP-A- 0181001	14-05-86	JP-A- 61115097	02-06-86
		AU-B- 588837	28-09-89
		AU-A- 4938985	15-05-86
		CA-A- 1267997	17-04-90
		SU-A- 1433415	23-10-88
		US-A- 4707468	17-11-87

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82