

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 762 992

⑳ N° d'enregistrement national : **97 05674**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/555

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 07.05.97.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 13.11.98 Bulletin 98/46.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME
POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCE-
DES GEORGES CLAUDE — FR.

⑦② Inventeur(s) : TABARD ALAIN, SIRI OLIVIER,
COCOLIOS PANAYOTIS et GUILARD ROGER.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ TRANSPORTEURS DE NO A BASE DE COMPLEXES POLYAZAMACROCYCLES DE FER ET DE COBALT.

⑤⑦ La présente invention concerne de nouvelles molécules pouvant transporter et libérer le monoxyde d'azote (NO) dans un milieu biologique, leur utilisation pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique ou d'une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal, ainsi que pour la fabrication de médicaments utilisables pour traiter ou prévenir des troubles du système cardiovasculaire, nerveux, immunitaire, rénal ou pulmonaire chez l'homme ou l'animal.

FR 2 762 992 - A1



5

10

La présente invention concerne de nouvelles molécules pouvant transporter et libérer le monoxyde d'azote (NO) dans un milieu biologique, leur utilisation pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique ou d'une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal, ainsi que pour la fabrication de médicaments utilisables pour traiter ou prévenir des troubles du système cardio-vasculaire, nerveux, immunitaire, rénal ou pulmonaire chez l'homme ou l'animal.

20

Si la molécule de monoxyde d'azote (NO) est connue depuis fort longtemps, ses propriétés thérapeutiques n'ont été mises en évidence que vers la fin des années 1980.

25

Ainsi, les premiers travaux notables sont à attribuer à T. HIGENBOTTAM, qui a publié dans "AMERICAN REVUE OF RESPIRATORY DEASES, 1988, volume 137", des essais montrant l'effet vasodilatateur pulmonaire de NO inhalé à des concentrations de l'ordre de 40 ppm (partie par million en volume) et suggérant l'utilisation du NO inhalé dans le cadre de traitement thérapeutique du système respiratoire. Toutefois, l'auteur fait remarquer que le NO inhalé n'a pas d'effet systémique, mais uniquement un effet local limité aux poumons.

30

35

Le document WO-A-92/10228 reprend les travaux

précédents et décrit l'utilisation du NO gazeux pour la
préparation de médicaments administrables par inhalation
en vue du traitement ou de la prévention de la
bronchoconstriction ou de la vasoconstriction pulmonaire
5 réversible chez l'homme ou l'animal. Cependant, la
description de ce document met l'accent, d'une part, sur
le caractère instable de NO qui, en présence d'air,
s'oxyde très rapidement en dioxyde d'azote NO₂ et,
d'autre part, sur le caractère toxique pour l'homme ou
10 l'animal dudit NO₂ formé par oxydation de NO.

Afin d'éviter ce problème d'oxydation de NO en
présence d'air, ce document suggère de coupler la
molécule de NO à une molécule transporteur, laquelle
permet de transporter le NO jusqu'à son site
15 d'utilisation, puis de l'y libérer. Des exemples de tels
transporteurs de NO sont notamment le S-nitrosocystéine,
le nitroprusside, la nitrosoguanidine ou l'azide.

En outre, l'utilisation de la molécule de NO à des
fins thérapeutiques a fait l'objet de bien d'autres
20 documents par exemple: WO-A-93/15779, WO-A-94/22499, WO-
A-95/26768, WO-A-94/00180, WO-A-95/10315.

Toutefois, si ces différentes publications
reconnaissent les effets thérapeutiques de la molécule de
NO, elles soulignent, par ailleurs, le problème
25 persistant d'oxydation de NO en présence d'air et les
effets uniquement locaux, c'est-à-dire non systémiques,
de la molécule NO inhalée, c'est-à-dire administrée par
inhalation.

Il existe donc un besoin pour des molécules aptes à:
30 - s'associer de façon non irréversible avec la
molécule NO;
- transporter la molécule NO jusqu'à son site
d'action;
- libérer la molécule NO audit site d'action;
35 - éviter l'oxydation de NO en présence d'air;

- être pharmaceutiquement acceptables.

Le fait de coupler la molécule NO avec un tel transporteur, permet de tirer pleinement partie des effets thérapeutiques bénéfiques de ladite molécule NO, sans pour autant risquer un empoisonnement du patient avec du NO ayant été oxydé en NO₂.

Actuellement, la seule molécule transporteur de NO utilisée en tant que médicament est le nitroprussiate de sodium. Cependant, bien que ce composé soit d'un intérêt thérapeutique non négligeable de par son activité vasodilatatrice importante, il présente un inconvénient majeur, à savoir une toxicité potentielle résultant de la libération d'ions cyanure; ladite libération d'ions cyanure étant due, in vivo, à une réaction du nitroprussiate de sodium avec un agent réducteur.

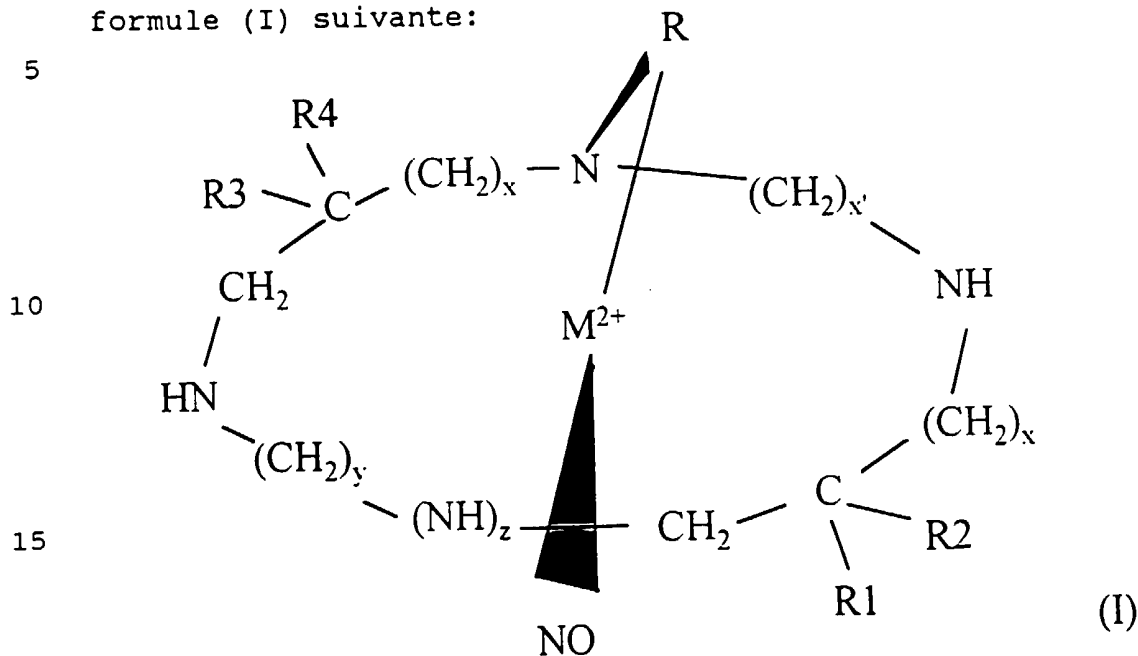
Il en résulte qu'une administration prolongée d'un tel médicament ne peut être envisagée.

Par ailleurs, on a remarqué que la formation d'ions cyanure avait également lieu par photo-réaction. Ceci implique donc de stocker le composé et de le manipuler à l'abri de la lumière.

On comprend aisément que de telles contre-indications rendent ce produit peu attractif du point de vue thérapeutique.

Le but de la présente invention est donc de pallier les problèmes et inconvénients des composés de l'art antérieur, en proposant de nouvelles molécules permettant de transporter et de libérer la molécule de NO à son site d'utilisation dans le corps, qui soient pharmaceutiquement acceptables, qui ne soient pas toxiques ou qui ne libèrent pas de composés toxiques, qui permettent d'éviter l'oxydation de NO, qui aient une stabilité élevée, qui soient de synthèse, de stockage et de manipulation aisés.

L'invention concerne alors une molécule destinée à transporter et à libérer du monoxyde d'azote (NO) dans un milieu biologique, caractérisée en ce qu'elle répond à la formule (I) suivante:

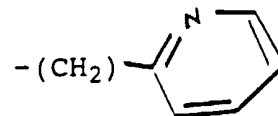


dans laquelle

- x = 0 ou 1;
- x' = 2 ou 3;
- y = 0, 2 ou 3;
- z = 0 ou 1;

avec la condition que: si y = 0 (ou z = 0) alors z = 0 (ou y = 0; respectivement);

- R est un groupement choisi dans le groupe formé par: l'atome d'hydrogène, $-(CH_2)_2 COOH$ et



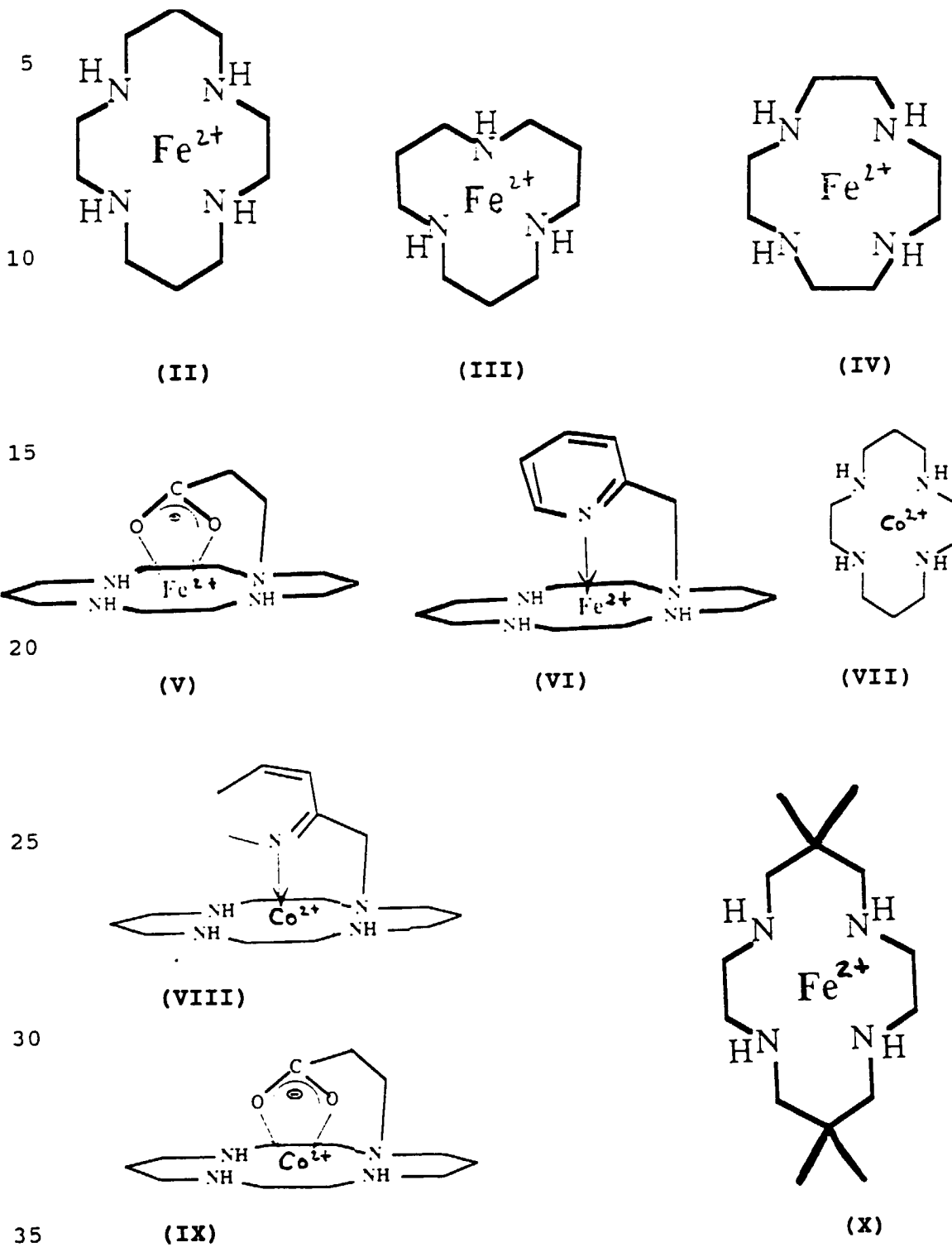
- R1, R2, R3 et R4 sont des groupements choisis dans le groupe formé par: l'atome d'hydrogène, et les groupements alkyl comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

- et M^{2+} : représente un cation divalent d'un atome de métal.

De préférence, le cation divalent M^{2+} est Fe^{2+} ou Co^{2+} .

35

La molécule selon l'invention sera avantageusement choisie dans le groupe formé par:



Les molécules selon l'invention pourront être utilisées pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal, ou pour la mise en oeuvre d'une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal.

L'invention concerne également l'utilisation d'une des molécules précédentes pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention des troubles du système cardio-vasculaire, du système nerveux central ou périphérique, du système immunitaire, du système rénal, ou du système pulmonaire.

La présente invention va maintenant être décrite plus en détail à l'aide d'exemples donnés à titre illustratif, mais non limitatif de l'invention.

15

Exemples

Les exemples 1 à 4 suivants ont été réalisés à l'aide de plusieurs molécules transporteurs de NO répondant à la formule (I) précédente. Ces molécules se différenciant les unes des autres par:

- les valeurs de x, y et z;
- la nature du groupement R électro-donneur ou électro-attracteur;
- la nature du cation métallique: M^{2+} , à savoir Fe^{2+} ou Co^{2+} .

Dans tous les cas, la réaction de métallation est réalisée sous atmosphère inerte afin de prévenir toute oxydation du centre métallique (Fe^{2+} ou Co^{2+}).

La nitrosylation du complexe ainsi obtenu est, alors, effectuée sous atmosphère de NO.

Afin de faciliter la lecture, les abréviations suivantes seront employées dans les exemples ci-après:

- 333: désigne un 1,5,9-triazacyclododécane;

- 2222: désigne un 1,4,7,10-tétraazacyclododécane ou cyclène;

- 2323: désigne un 1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane ou cyclame;

5 - (2323)-(CH₂)₂-CO₂H: désigne un N-(2-carboxyéthyl)-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane;

- (2323)-CH₂-oPy: désigne un N-(2-pyridylméthyl)-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane.

10 Les complexes nitrosylés obtenus sont caractérisés par Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) et par Spectroscopie Infrarouge (IR).

La spectroscopie RPE conduit à l'observation de spectres présentant un signal intense à $g = 2$
15 caractéristique d'un complexe nitrosylé (Fe-NO) selon la nomenclature de J. H. Enemark et R. D. Feltham (Coord. Chem. Rev., 1974, 13, 339-406) ou à l'absence de tout signal indiquant la formation d'un complexe diamagnétique (Co-NO).

20 La spectroscopie IR permet de déterminer les complexes nitrosylés à structure coudée (formellement coordination du NO avec un électron) et ceux à structure linéaire (formellement coordination du NO avec trois électrons) correspondant à des espèces: NO⁻ ou NO⁺. De
25 plus, la caractérisation du complexe par spectroscopie IR indique également la disparition du groupe nitrosylé coordonné sur le centre métallique.

Les modes opératoires suivis pour synthétiser les
30 complexes nitrosylés de l'invention, à partir des différents macrocycles, sont détaillés ci-après en exemples 1 et 2.

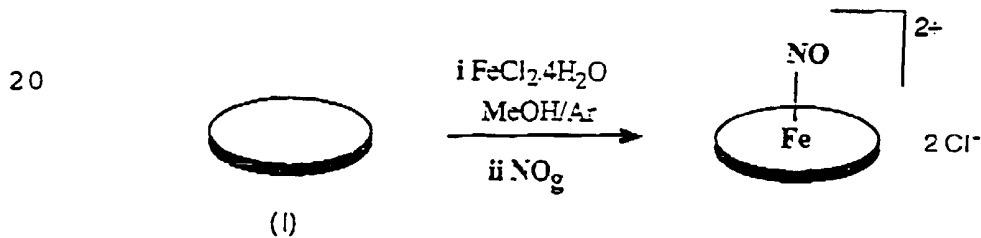
Exemple 1:

La synthèse des complexes de fer nitrosylés est effectuée de la manière suivante.

5 $1,5 \cdot 10^{-4}$ mole de ligand (macrocycle) est soumis à un cyclage vide-argon, destiné à éliminer toute trace d'oxygène indésirable, puis mis en solution dans 10 ml de méthanol préalablement distillé sous atmosphère inerte (argon). A la solution obtenue, on ajoute $1,5 \cdot 10^{-4}$ mole
10 de chlorure de fer en solution dans 4 ml de méthanol (étape i). On soumet ensuite le mélange à un barbotage à l'aide de NO gazeux pendant environ 1 minute (étape ii).

Après évaporation du solvant sous pression réduite (environ 100 Pa), on récupère le composé de fer
15 nitrosylé.

Cette synthèse peut être schématisée comme suit:



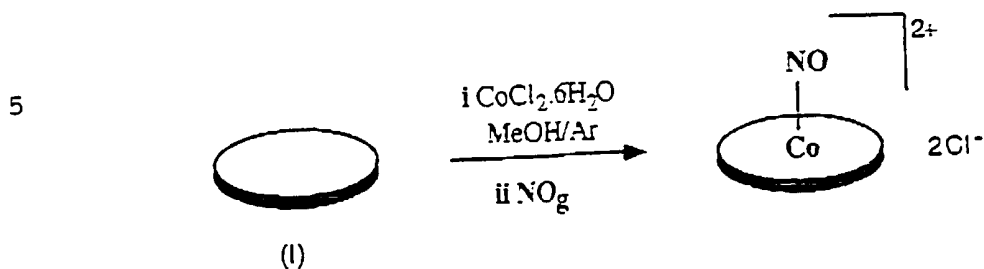
25

Exemple 2

La synthèse des complexes de cobalt nitrosylés est effectuée de façon analogue à celle des complexes de fer nitrosylés, décrite en exemple 1, à la différence près, que c'est une solution $1,5 \cdot 10^{-4}$ mole de chlorure de cobalt qui est utilisée (étape i).

On récupère finalement un composé de cobalt
35 nitrosylé.

Cette synthèse peut être schématisée comme suit:



10

Une fois synthétisés, ces différents complexes métalliques nitrosylés sont soumis à une étude de stabilité, c'est-à-dire de réversibilité de la réaction de nitrosylation.

15 En effet, la réversibilité de cette réaction reflète la force de la liaison métal-NO, c'est-à-dire la stabilité du complexe métallique nitrosylé, laquelle est fonction de la force du champ de ligand. Plus la densité électronique au niveau du métal est élevée, plus la
20 liaison métal-NO est forte et donc le complexe stable.

La stabilité de différents complexes métalliques nitrosylés de l'invention a été illustrée par les exemples 3 et 4 suivants.

25

Exemple 3:

Etude de la stabilité des complexes de fer nitrosylés.

30

composé 3a: [(2323)-(CH₂)₂-CO₂H]FeNO

Spectroscopie de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE): signal intense à g=2 caractéristique d'un complexe (FeNO).

composé 3b1: (333)FeNO

Spectroscopie Infrarouge (IR): $\nu_{\text{NO}}=1810$ et 1715 cm^{-1}

Spectroscopie RPE: signal intense à $g=2$.

5 composé 3b2: (2222)FeNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}}=1740 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique
d'une espèce NO^+ .

Spectroscopie RPE: signal intense à $g=2$.

10 composé 3c1: (2323)FeNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}}=1720$ et 1610 cm^{-1} caractéristique
d'une espèce NO^+ .

Spectroscopie RPE: signal intense à $g=2$.

15 composé 3c2: [(2323)- CH_2 -oPy]FeNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}}=1640 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique
d'une espèce NO^+ .

Spectroscopie RPE: signal intense à $g=2$.

20 composé 3d: [18ane] N_4 FeNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}}=1777$ et 1714 cm^{-1}
caractéristique d'espèces NO^+ .

Spectroscopie RPE: signal intense à $g=2$.

25 Le composé 3d correspond à la molécule (X)
représentée ci-avant, où les groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4
sont des groupements méthyl.

30 La présence d'un groupement propionate électro-
attracteur, en position trans par rapport au ligand
nitrosyl (composé 3a), fragilise la liaison Fe-NO entre
le fer et la molécule de NO. De ce fait, le composé 3a
s'est avéré être moyennement stable et n'a pu être isolé
en absence de NO.

Seuls les composés 3b1, 3b2, et 3d se sont avérés être de bons transporteurs de NO. En revanche, les composés 3c1 et 3c2 libèrent plus difficilement NO car la liaison Fe-NO est plus forte (la force du champ de ligand est alors plus importante); ils subissent une oxydation du ligand équatorial et du ligand axial NO en NO₂. Leur utilisation en tant que transporteur n'est cependant pas à exclure étant donné que la libération de NO à partir de dérivés nitrés est possible.

10

Exemple 4:

Etude de la stabilité des complexes de cobalt nitrosylés.

15

composé 4a1: [(2323)-(CH₂)₂-CO₂H]CoNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}} = 1380 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique d'une espèce NO⁻.

Spectroscopie RPE: aucun signal RPE observé, en accord avec un complexe diamagnétique nitrosylé (CoNO).

20

composé 4a2: [(2323)-(CH₂)₂-oPy]CoNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}} = 1380 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique d'une espèce NO⁻.

Spectroscopie RPE: aucun signal RPE observé. Composé diamagnétique caractéristique d'un complexe nitrosylé (CoNO).

25

composé 4b: (2323)CoNO

Spectroscopie IR: $\nu_{\text{NO}} = 1605 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique d'une espèce NO⁻.

30

Spectroscopie RPE: aucun signal RPE observé. Composé diamagnétique caractéristique d'un complexe nitrosylé (CoNO).

Les composés 4a1 et 4a2 fixent réversiblement NO; une dissociation est observée sous atmosphère inerte (argon).

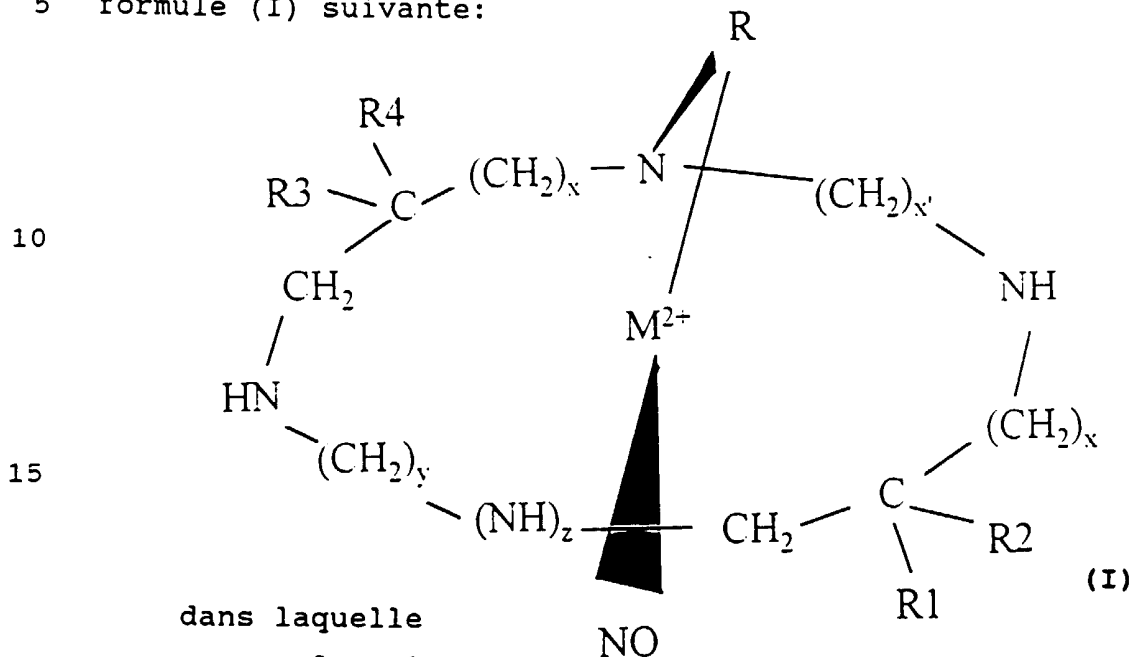
Par contre, le composé 4b ne présente aucune
5 réversibilité de liaison.

En résumé, la synthèse et l'étude physicochimique des composés de l'invention ont permis de mettre en évidence, une grande réactivité de ceux-ci vis-à-vis de NO, c'est-à-dire non seulement leur capacité à fixer la
10 molécule NO, mais aussi leur aptitude à la libérer ensuite.

Les composés de l'invention sont donc susceptibles d'être mis en oeuvre, en tant qu'agents thérapeutiques, afin de transporter et libérer in vivo la molécule NO
15 qu'ils fixent réversiblement.

REVENDEICATIONS

1. Molécule destinée à transporter et à libérer du monoxyde d'azote (NO) dans un milieu biologique, caractérisée en ce qu'elle répond à la formule (I) suivante:

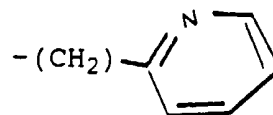


dans laquelle

- x = 0 ou 1;
- x' = 2 ou 3;
- y = 0, 2 ou 3;
- z = 0 ou 1;

avec la condition que: si y = 0 (ou z = 0) alors z = 0 (ou y = 0; respectivement);

- R est un groupement choisi dans le groupe formé par: l'atome d'hydrogène, $-(CH_2)_2 COOH$ et



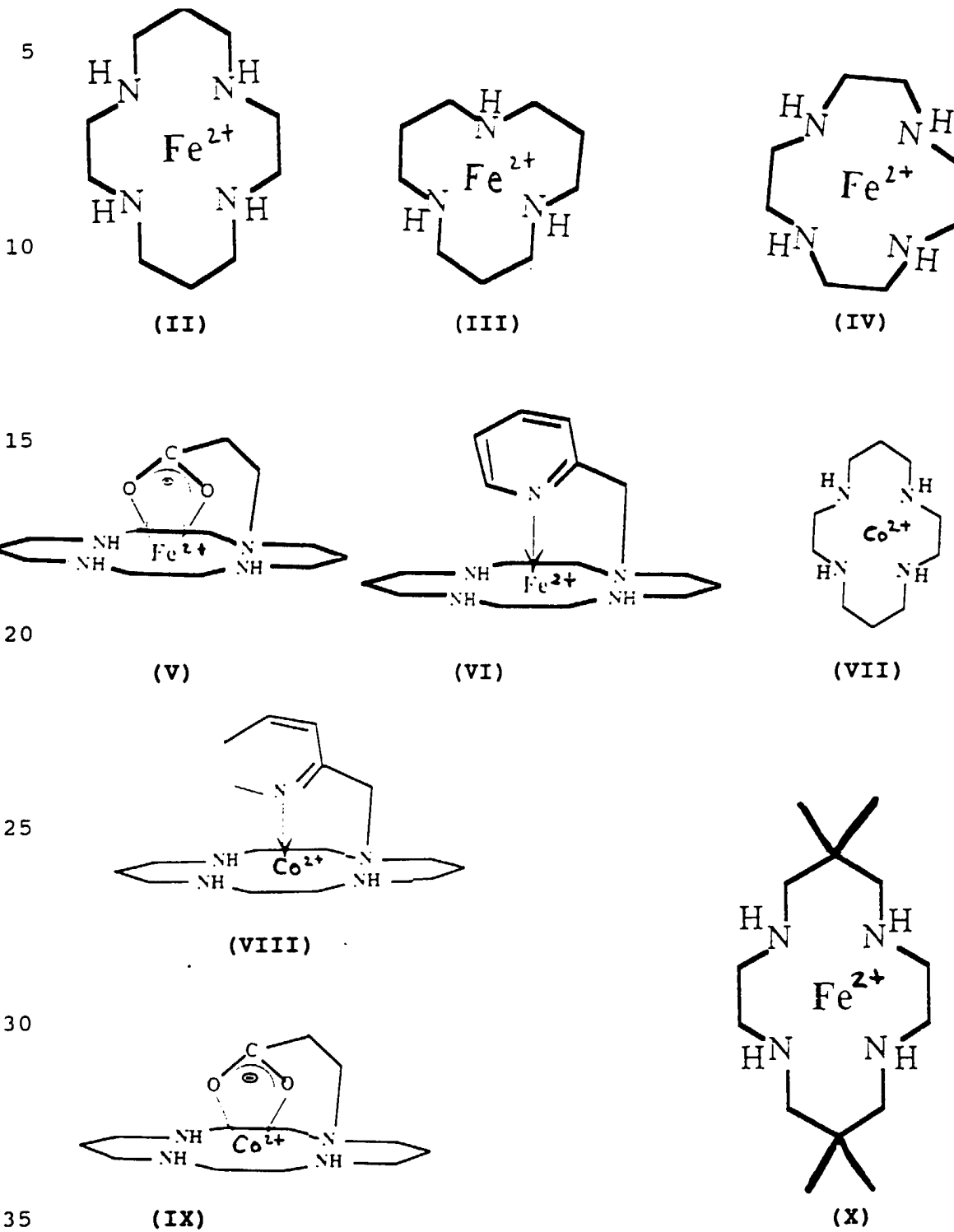
- R1, R2, R3 et R4 sont des groupements choisis dans le groupe formé par: l'atome d'hydrogène, et les groupements alkyl comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

- et M^{2+} : représente un cation divalent d'un atome de métal.

2. Molécule selon le revendication 1, caractérisée en ce que le cation divalent M^{2+} est Fe^{2+} ou Co^{2+} .

35

3. Molécule selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est choisie dans le groupe formé par:



4. Utilisation d'une molécule selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention des troubles du système cardio-vasculaire.

5. Utilisation d'une molécule selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention du système nerveux central ou périphérique.

6. Utilisation d'une molécule selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention du système immunitaire.

7. Utilisation d'une molécule selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention du système rénal.

8. Utilisation d'une molécule selon l'une des revendications 1 à 3 pour la fabrication d'un médicament utilisable pour le traitement ou la prévention du système pulmonaire.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 1, 2 janvier 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4628, ANES, J. M. ET AL: "Nitritocobalamin and nitrosocobalamin may be confused with sulfitocobalamin using cation-exchange chromatography" XP002053407 * abrégé * & J. CHROMATOGR., B: BIOMED. APPL. (1994), 660(1), 180-5 CODEN: JCBEP, 1994,	1-3
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 9, 1 mars 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 77939, RAJANAYAGAM, M. A. S. ET AL: "Differential effects of hydroxocobalamin on nitric oxide-mediated relaxations in rat aorta and anococcygeus muscle" XP002053408 * abrégé * & BR. J. PHARMACOL. (1993), 108(1), 3-5 CODEN: BJPCBM; ISSN: 0007-1188, 1993, --- -/--	1-3
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07F A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 janvier 1998		Rinkel, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.02 (P/M/C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 546502
FR 9705674

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 22, 1 décembre 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 214649, KOEHLER, H. ET AL: "Metal pseudohalides. Part XXXI. Diamine complexes of nickel(II), cobalt(II), and copper(II) dicyanamide and nitrosodicyanmethanide" XP002053409 * abrégé * & Z. ANORG. ALLG. CHEM. (1980), 468, 179-84 CODEN: ZAACAB;ISSN: 0044-2313, 1980, ---	1-3
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 18, 5 mai 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 156150, COOPER, DAVID J. ET AL: "Nitrosylmanganese(II) and -cobalt(II) complexes of a quinquedentate Schiff's base ligand. Crystal and molecular structure of [2,12-di(pyridyl)-3,7,11-triazatrideca-2,1 1- diene]nitrosylmanganese(II) diperchlorate" XP002053410 * abrégé * & J. CHEM. RES., SYNOP. (1979), (9), 287 CODEN: JRPSDC;ISSN: 0308-2342, 1979, --- -/--	1-3
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 janvier 1998		Rinkel, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 12, 24 mars 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 79851, LONG, KENNETH M. ET AL: "Cobalt(III) complexes of the tetradentate macrocycle 2,12-dimethyl-3,7,11,17-tetraazabicyclo(11 .3.1)heptadeca-1(17), 2,11,13,15-pentaene" XP002053411 * abrégé * & J. COORD. CHEM. (1974), 4(2), 113-23 CODEN: JCCMBQ, 1974,	1-3
D,A	--- WO 92 10228 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) * le document en entier *	1,4
D,A	--- WO 94 22499 A (BRIGHAM AND WOMANS HOSPITAL) * le document en entier * -----	1,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 janvier 1998		Rinkel, L
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 01/82 (P/M/C/13)