

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 831 446**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **01 13936**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : **A 61 K 31/41**, A 61 K 31/5415, A 61 P 7/10, 9/12, 11/  
00 // (A 61 K 31/5415, 31:41)

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 26.10.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 02.05.03 Bulletin 03/18.

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) : *SANOFI-SYNTHELABO Société ano-  
nyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : COSNIER PUCHEU SYLVIE, NISATO  
DINO et ROCCON ALAIN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ UTILISATION DE L'IRBESARTAN POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR LA  
PREVENTION OU LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation de l'irbé-  
sartan pour la préparation de médicaments utiles pour pré-  
venir ou traiter l'hypertension artérielle pulmonaire ou  
hypertension pulmonaire.

**FR 2 831 446 - A1**



La présente invention concerne une nouvelle utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles pour la préparation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter l'hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire.

L'irbésartan est un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

5 Ce composé et son mode de préparation sont décrits dans les brevets EP 454 511 et US 5 270 317.

L'irbésartan, seul ou en association avec un diurétique est indiqué dans le traitement de diverses affections cardiovasculaires, notamment l'hypertension et la néphropathie diabétique.

10 L'hypertension artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire correspond à une augmentation de la pression dans le réseau artériel pulmonaire au-delà de 35 mm de Hg ; le pronostic vital de cette maladie est dramatique. Au cours de cette maladie, le calibre des vaisseaux et des artérioles pulmonaires se rétrécit et l'élévation de la pression qui en résulte retentit sur le ventricule droit ; peu à peu l'insuffisance  
15 ventriculaire droite se manifeste et s'aggrave.

L'effet du losartan, antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, a été testé dans cette maladie en utilisant un modèle animal dans lequel l'hypertension pulmonaire est induite par la monocrotaline. La monocrotaline (MCT) est une toxine  
20 alcaloïde qui induit des altérations vasculaires pulmonaires conduisant au développement de l'hypertension pulmonaire à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire droite. Cette pathologie évolutive se traduit par une mortalité quasi totale des animaux en quelques semaines. Au stade terminal, on note la présence d'oedèmes pulmonaires.

Dans ce modèle, il a été trouvé par deux groupes d'auteurs différents que le  
25 losartan n'a pas d'effet :

- L. Cassis et al. : J. Pharmacol. Exp. Therap. 1992, 262(3), 1168-1172 et Biochem. Pharmacol., 1997, 54(1), 27-31,

- R. Kreutz et al. : Clin. Exp. Hypertens., 1996, 18(1), 101-111.

De façon surprenante, on a maintenant trouvé que l'irbésartan est, lui, actif sur ce  
30 modèle d'hypertension artérielle.

Ainsi la présente invention a pour objet l'utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention ou le traitement de l'hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire.

35 Selon la présente invention, on peut également utiliser l'irbésartan en association avec un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter l'hypertension pulmonaire, par exemple un diurétique tel que

l'hydrochlorothiazide, un aquarétique, tel qu'un antagoniste des récepteurs V<sub>2</sub> de la vasopressine, un vasodilatateur ou un anticoagulant.

Pour son utilisation en tant que médicament, l'irbésartan, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 50 à 500 mg, avantageusement de 75 à 300 mg de principe actif par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de gélules, on ajoute aux principes actifs, micronisés ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des agents délitants comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, la croscarmellose de sodium, des agents d'écoulement comme la silice, le talc, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

5 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique). Elles  
10 peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant  
15 du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

20 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et  
25 injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que  
30 le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

35 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

5 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substitués des fréons ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

10 Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

20 De façon préférentielle, l'irbésartan est administré par la voie orale, en une prise unique par jour ou par inhalation en utilisant un aérosol, une ou plusieurs fois par jour.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'irbésartan, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats.

#### Protocole expérimental

25 Des rats mâles, Sprague-Dawley, pesant environ 300g ont reçu une injection sous-cutanée de monocrotaline (MCT) à la dose de 80 mg/kg.

Le traitement à l'irbésartan a été initié soit 21 jours, soit 14 jours après injection de monocrotaline. L'irbésartan a été incorporé à la nourriture en poudre. Les animaux témoins ont reçu l'aliment seul.

30 Durant toute l'étude, les animaux ont été examinés quotidiennement. Sur chaque animal mort une autopsie a été pratiquée et différents organes ont été prélevés pour une étude histo-morphométrique.

35

RESULTATS

Traitement initié au 21<sup>ème</sup> jour :

Groupes	Survie au 25 <sup>ème</sup> jour	Survie au 50 <sup>ème</sup> jour	Survie en fin d'étude (57 <sup>ème</sup> jour)
Témoins	100 % (18/18)	33 % (6/18)	17 % (3/18)
Irbésartan	100 % (18/18)	72 % (13/18) p=0,043	61 % (11/18) p=0,015

Traitement initié au 14<sup>ème</sup> jour

Groupes	Survie au 25 <sup>ème</sup> jour	Survie au 50 <sup>ème</sup> jour	Survie en fin d'étude (100 <sup>ème</sup> jour)
Témoins	100 % (12/12)	33 % (4/12)	0 % (0/12)
Irbésartan	100 % (12/12)	83 % (10/12) p=0,036	50 % (6/12) p=0,014

L'irbésartan, administré à la dose de 50 mg/kg/jour soit à partir du 21<sup>ème</sup> jour, soit à partir du 14<sup>ème</sup> jour post-MCT, a augmenté significativement le temps de survie des rats traités à la MCT.

Lorsque le traitement a été initié au 21<sup>ème</sup> jour, on observe à l'arrêt de l'étude que 17% des animaux témoins étaient encore en vie, versus 61 % des animaux traités à l'irbésartan (p=0,0153, test de Fischer). De plus, dans le groupe traité, il apparaît une augmentation significative de la durée de survie à partir du 35<sup>ème</sup> jour par rapport au groupe témoin (p=0,0160, test de log-rank).

Lorsque le traitement a été initié au 14<sup>ème</sup> jour, à l'arrêt de l'étude, alors que tous les animaux témoins étaient morts, 50 % des animaux traités à l'irbésartan étaient encore en vie (p=0,014, test de Fischer). De plus, il apparaît une augmentation significative de la durée de survie globale estimée dans le groupe traité (> 93 jours) par rapport au groupe témoin (46 jours) (p=0,0001, test de log-rank).

L'ensemble de ces résultats démontre un effet bénéfique de l'irbésartan sur la mortalité consécutive à une hypertension pulmonaire induite par injection de monocrotaline chez le rat.

EXEMPLES DE COMPRIMES

	EXEMPLE 1	EXEMPLE 2	EXEMPLE 3	
	Irbésartan	75.00 mg	150.00 mg	300.00 mg
	Lactose, Monohydrate	15.38 mg	30.75 mg	61.50 mg
5	Cellulose microcristalline	19.50 mg	39.00 mg	78.00 mg
	Amidon de maïs pré-gélatinisé	22.50 mg	45.00 mg	90.00 mg
	Croscarmellose de sodium	7.50 mg	15.00 mg	30.00 mg
	Poloxamer 188	4.50 mg	9.00 mg	18.00 mg
	Silice colloïdale hydratée	4.12 mg	8.25 mg	16.50 mg
10	Stéarate de magnésium	1.50 mg	3.00 mg	6.00 mg
	Eau purifiée	qs	qs	qs
		150.00 mg	300.00 mg	600.00 mg
			EXEMPLE 4	EXEMPLE 5
15	Irbésartan		150.00 mg	300.00 mg
	Hydrochlorothiazide		12.50 mg	12.50 mg
	Lactose, Monohydrate		26.65 mg	65.80 mg
	Cellulose microcristalline		45.00 mg	90.00 mg
	Amidon de maïs pré-gélatinisé		45.00 mg	90.00 mg
20	Croscarmellose de sodium		15.00 mg	30.00 mg
	Oxyde de fer rouge		0.30 mg	0.60 mg
	Oxyde de fer jaune		0.30 mg	0.60 mg
	Silice colloïdale hydratée		2.25 mg	4.50 mg
	Stéarate de magnésium		3.00 mg	6.00 mg
25	Eau purifiée		qs	
			300.00 mg	600.00 mg
	EXEMPLE 6			
	Irbésartan micronisé	4 mg		
	Lactose	QS 20 mg		
30	Pour un dispositif d'inhalation de poudres composé de 7 disques de 8 doses d'un poids de 20 mg chacune.			
	EXEMPLE 7			
	Irbésartan micronisé	1 mg		
	Lactose	QS 6 mg		
35	Pour un dispositif d'inhalation de poudres contenant une cartouche de 12 alvéoles contenant chacune 4 mg de formulation.			

## EXEMPLE 8

Irbesartan micronisé	4 mg
----------------------	------

Lactose 50 microns	QS 20 mg
--------------------	----------

5 Pour une gélule de taille 3 terminée à 20 mg. Boîtes de 30 gélules. Dispositif d'inhalation de poudres.

## EXEMPLE 9

Irbesartan micronisé	600 mg
----------------------	--------

Fréon 12	14 g
----------	------

Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## 10 EXEMPLE 10

Irbesartan micronisé	600 mg
----------------------	--------

Fréon 11	4,7 g
----------	-------

Fréon 12	9,8 g
----------	-------

Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## 15 EXEMPLE 11

Irbesartan micronisé	300 mg
----------------------	--------

HFA (hydrofluoroalcane) 134a	13 g
------------------------------	------

Trioléate de sorbitane	30 mg
------------------------	-------

Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

## 20 EXEMPLE 12

Irbesartan micronisé	300 mg
----------------------	--------

Fréon 11	4,7 g
----------	-------

Fréon 12	9,8 g
----------	-------

Acide oléique	40 mg
---------------	-------

25 Pour un flacon pressurisé avec valve doseuse contenant 150 doses.

30

35

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de l'irbésartan pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou traiter l'hypertension artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle l'irbésartan est associé à l'hydrochlorothiazide.

10

15

20

25

30

35



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 611100  
FR 0113936

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>LAURENT S ET AL: "THE ARTERIAL WALL: A NEW PHARMACOLOGICAL AND THERAPEURIC TARGET" FUNDAMENTAL &amp; CLINICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 3, no. 10, 1996, pages 243-257, XP008004566 ISSN: 0767-3981 * page 243 * * page 249 - page 250, colonne de gauche *</p>	1,2	
A	<p>GILLIS J C ET AL: "IRBESARTAN A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 6, no. 54, décembre 1997 (1997-12), pages 885-902, XP008004554 ISSN: 0012-6667 * page 891, alinéa 1.5 * * page 893 - page 900 *</p>	1,2	
A	<p>MARKHAM A ET AL: "IRBESARTAN AN UPDATED REVIEW OF ITS USE IN CARDIOVASCULAR DISORDER" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 5, no. 59, 2000, pages 1187-1206, XP008004567 ISSN: 0012-6667 * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1,2	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 juillet 2002		Gac, G	
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>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</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 ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 611100  
FR 0113936

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>CASSIS L A ET AL: "ANGIOTENSIN II AND MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION: EFFECT OF LOSARTAN (DUP 753), A NONPEPTIDE ANGIOTENSIN TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 3, no. 262, septembre 1992 (1992-09), pages 1168-1172, XP008004557 ISSN: 0022-3565 * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1	<p style="text-align: center;">DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
A	<p>CASSIS L ET AL: "LUNG ANGIOTENSIN RECEPTOR BINDING CHARACTERISTICS DURING THE DEVELOPMENT OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 1, no. 54, 1 juillet 1997 (1997-07-01), pages 27-31, XP001077742 ISSN: 0006-2952 * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1	
A	<p>MEANCY-MENDIOLEA E ET AL: "CLINICAL EFFECTIVENESS OF IRBESARTAN AND IRBERSARTAN PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE IN WOMEN WITH MILD TO MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION" CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 6, no. 19, 2000, pages 431-439, XP008004562 ISSN: 1173-2563 * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 juillet 2002		Gac, G	
<p style="text-align: center;">CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</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 &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP 0 454 511 A (SANOFI SA) 30 octobre 1991 (1991-10-30) * page 3, ligne 9 - ligne 15 * * page 12, ligne 55 - ligne 58 * * page 13, ligne 43 - ligne 45 * * exemple 5 *	1,2	
A	----- CALDERONE A ET AL: "THE AT, RECEPTOR ANTAGONIST IRBESARTAN ATTENUATES CARDIAC HYPERTROPHY BUT DOES NOT SUPPRESS FIBRONECTIN EXPRESSION IN THE RAT MODEL OF MUOCARDIAL INFARCTION" CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, PULSUS GROUP, INC, XX, vol. SUPPL. F, no. 16, 20 octobre 2000 (2000-10-20), page 152F XP008004570 ISSN: 0828-282X * le document en entier *	1	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		5 juillet 2002	Gac, G
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>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</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</p> <p>..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0113936 FA 611100**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05-07-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0454511	A	30-10-1991	FR	2659967 A1	27-09-1991
			FR	2665702 A1	14-02-1992
			AT	167475 T	15-07-1998
			AU	641005 B2	09-09-1993
			AU	7561091 A	21-10-1991
			CA	2057913 A1	21-09-1991
			CS	9100745 A2	12-11-1991
			CZ	287225 B6	11-10-2000
			DE	69129606 D1	23-07-1998
			DE	69129606 T2	17-12-1998
			DK	454511 T3	06-04-1999
			EP	0454511 A1	30-10-1991
			ES	2119764 T3	16-10-1998
			FI	103407 B1	30-06-1999
			WO	9114679 A1	03-10-1991
			HK	1008918 A1	21-05-1999
			HU	67648 A2	28-04-1995
			HU	61284 A2	28-12-1992
			HU	9500555 A3	30-10-1995
			IE	910913 A1	25-09-1991
			IL	97612 A	31-08-1995
			IL	110820 A	27-11-1995
			JP	10279566 A	20-10-1998
			JP	2868313 B2	10-03-1999
			JP	4506222 T	29-10-1992
			KR	175310 B1	18-02-1999
			LT	586 A ,B	27-12-1994
			LU	90279 A9	21-10-1998
			LU	90371 A9	12-05-1999
			LV	10439 A ,B	20-02-1995
			MX	9203586 A1	01-07-1992
			NO	301977 B1	05-01-1998
			NZ	237476 A	26-01-1994
			PL	165945 B1	31-03-1995
			PL	166581 B1	30-06-1995
			PL	166403 B1	31-05-1995
			PT	97078 A ,B	29-11-1991
			SG	49053 A1	18-05-1998
			SK	280096 B6	06-08-1999
			RU	2099331 C1	20-12-1997
			US	5352788 A	04-10-1994
			US	5559233 A	24-09-1996
			US	5270317 A	14-12-1993
			ZA	9102072 A	25-03-1992