



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1009698A3

NUMERO DE DEPOT : 09600294

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 01 Juillet 1997

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 09 Avril 1996 à 14H25 à l'Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANOFI  
rue Marbeuf 32/34, F-75008 PARIS(FRANCE)

représenté(e)(s) par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents S.A., Brussels Airport  
Bus. Park-Holidaystr. 5-1831 DIEGEM.


un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVELLE UTILISATION DE COMPOSES AGONISTES  $\beta$ 3-ADRENERGIQUES.

INVENTEUR(S) : Bouloux Cyril Jacques, rue du Lavandin 302, F-34000 Montpellier (FR); Manara Luciano, Via Novella 2/2, I-15040 Pietra Marazzi / Alessandria (IT); Bloom Stephen Robert, Hollycroft Ave 49, London NW3 7QJ (GB)

PRIORITE(S) 13.04.95 FR FRA 9504448 27.10.95 FR FRA 9512694

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 01 Juillet 1997  
PAR DELEGATION SPECIALE :

  
L. WUYTS  
CONSEILLER

## Nouvelle utilisation de composés agonistes $\beta_3$ -adrénergiques.

La présente invention se rapporte à l'utilisation de composés agonistes  $\beta_3$ -adrénergiques pour la préparation de médicaments capables d'induire la libération de l'hormone GLP-1, de l'anglais "glucagon-like peptide".

L'hormone GLP-1 est une molécule endogène qui a été récemment découverte et dont l'activité règle plusieurs mécanismes, comme décrit par Jens Juul Holst, *Gastroenterology*, 1994, 107 : 1848-1855.

La recherche de composés actifs oralement, capables d'augmenter les taux de GLP-1, est souhaitée par cet auteur.

Il est connu que l'isoprotérenol, composé  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -agoniste, provoque la libération de GLP-1 (P. Plaisancie et al., *Endocrinology*, 1994, 135(5) : 2398-2403).

Il a été maintenant trouvé que les composés  $\beta_3$ -agonistes sont en mesure de stimuler la libération de GLP-1 chez les mammifères, notamment chez l'homme.

La présente invention concerne donc l'utilisation de composés agonistes  $\beta_3$ -adrénergiques pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de GLP-1.

Des composés agonistes des récepteurs  $\beta_3$  (ou  $\beta$ -atypiques) sont décrits par exemple dans EP 6735, 21636, 23385, 25331, 28105, 29320, 40000, 40915, 51917, 52963, 61907, 63004, 66351, 68669, 70133, 70134, 82665, 89154, 91749, 94595, 95827, 99707, 101069, 102213, 139921, 140243, 140359, 142102, 146392, 164700, 170121, 170135, 171519, 171702, 182533, 185814, 196849, 198412, 210849, 211721, 233686, 236624, 254532, 254856, 262785, 300290, 303546, 328251, 345591, 383686, 386603, 386920, 436435, 455006, 500443, 565317, 608568, 611003; GB 2133986; WO 84/00956, 84/03278, 84/04091, 90/13535, 92/18461; US 4,391,826; US 4,585,796; US 5,321,036; DE 900983; JP 86-145148.

Des composés  $\beta_3$ -agonistes particulièrement avantageux sont indiqués ci-après:

- N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (BRL 35135);
- N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (BRL 37344);
- DL-thréo-3-(3,4-dihydroxyphényl)-N-[3-(4-fluorophényl)propyl]sérine-pyrrolidine amide (SM 11044);
- 5,6,7,8-tétrahydro-7-[(2-hydroxy-2-phényléthyl)amino]-2-naphtalénol;
- 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-[3-chlorophényl]éthanol;
- 7-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalénol;

- N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611) et ses sels, notamment le chlorhydrate ;
- 5 - acide {7-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxy}acétique;
- acide {(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxy}acétique;
- chlorhydrate de N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
- 10 - chlorhydrate de N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
- acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique (CL 316243) et son sel disodique;
- ester diméthylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- 15 - ester diéthylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- ester diisopropylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- 20 - acide (R,S)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;

le composé SR 58611 étant particulièrement préféré.

Au cours d'une étude en double aveugle contre placebo, des doses uniques d'un composé  $\beta_3$ -agoniste représentatif, le SR 58611, HCl ont été administrées à des volontaires sains. Outre l'effet du produit sur la vidange gastrique d'un repas mixte radiomarqué, des prises de sang ont été effectuées à des temps prédéterminés par rapport au repas pour mesurer l'effet du produit sur la production et la sécrétion de GLP-1.

L'analyse des résultats a comparé les taux observés après le repas par rapport à ceux observés au moment de la prise de repas.

Les taux sanguins de glucose et d'insuline ont été également évalués.

L'exemple qui suit illustre l'invention.

#### EXEMPLE 1

Douze volontaires sains mâles (âge 23-25 ans) ont été recrutés pour un essai en double-aveugle randomisé qui comprend un traitement d'un jour avec des doses de placebo, 40 mg et 240 mg d'un composé  $\beta_3$ -agoniste représentatif, le SR 58611, HCl.

Un repas est donné 40 minutes après l'administration de SR 58611, HCl ou du placebo.

Des prélèvements de sang sont faits juste avant l'administration de médicament, juste avant le repas ainsi que 20 minutes, 40 minutes, 60 minutes et 120 minutes après le repas.

5 Les échantillons de 10 ml de sang sont prélevés dans des éprouvettes sous vide de type Vacutainer® contenant du lithium-héparine et 0,5 ml de Trasylol® Bayer (aprotinine, un inhibiteur de la kallikréine). Les échantillons sont centrifugés dans les 15 minutes suivantes et le plasma est maintenu à la température de -20°C jusqu'à 10 l'analyse.

L'hormone GLP-1 augmente de manière significative pour toutes les mesures faites après le repas chez tous les sujets traités (placebo et  $\beta_3$ -agoniste), mais chez les sujets traités avec le composé SR 58611, HCl selon l'invention, on observe une augmentation post-prandiale significative de GLP-1 beaucoup plus importante que 15 chez les sujets traités avec placebo.

Ces résultats montrent que les composés  $\beta_3$ -agonistes provoquent une augmentation des taux sanguins de GLP-1.

Dans l'évaluation des taux sanguins d'insuline et de glucose, il a été observé que :

- 20 - l'aire sous la courbe relative à l'insuline est supérieure chez les sujets traités avec le composé  $\beta_3$ -agoniste représentatif par rapport aux sujets traités avec placebo et
- l'aire sous la courbe relative au glucose est inférieure chez les sujets traités avec le composé  $\beta_3$ -agoniste représentatif par rapport aux sujets traités avec placebo.

Compte-tenu des résultats obtenus, les composés  $\beta_3$ -agonistes peuvent bien être employés dans la préparation de médicaments destinés au traitement et/ou à la 25 prophylaxie des états pathologiques où l'augmentation des taux de l'hormone GLP-1 peut être considérée comme bénéfique.

Ces médicaments sont par exemple indiqués dans le traitement et/ou la prophylaxie des altérations de la glycémie, pour stimuler la sécrétion d'insuline, ou pour inhiber la gluconéogenèse par l'inhibition de la sécrétion du glucagon.

30 Lesdits médicaments peuvent également être indiqués dans les troubles de la sécrétion et de la motilité gastrointestinale notamment dans les altérations de la vidange et de la sécrétion gastrique.

Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'utilisation de la N- 35 [(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611) ou d'un de ses sels pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de l'hormone GLP-1.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode pour augmenter les taux de l'hormone GLP-1 qui prévoit l'administration à un mammifère, notamment à l'être humain, d'un composé agoniste du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique.

5 Pour l'administration en tant que médicaments les composés  $\beta_3$ -agonistes, seuls ou en association avec d'autres principes actifs opportuns, sont formulés en compositions pharmaceutiques.

10 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des susdites affections. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale.

15 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

20 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

25 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

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

35 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, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

5 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

10 La dose par jour chez l'homme varie selon la puissance du composé, les caractéristiques du sujet et la gravité des affections à traiter. Généralement la dose est comprise entre 0,01 et 30 mg par kg de poids du corps, de préférence entre 0,01 et 10 mg par kg de poids du corps, notamment entre 0,1 et 5 mg par kg de poids du corps.

15 Cette dose peut être éventuellement subdivisée pendant la journée en 2, 3 ou 4 administrations. De préférence le principe actif est formulé en unités de dosage contenant de 0,1 à 400 mg, et préférablement de 0,5 à 100 mg de principe actif en combinaison avec un support pharmaceutique.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation d'un composé agoniste du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de l'hormone GLP-1.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés au traitement et/ou à la prophylaxie des états pathologiques où l'augmentation des taux de l'hormone GLP-1 peut être considérée comme bénéfique.
3. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments à effet inhibiteur de la gluconéogénèse.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé agoniste du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxy-éthanamine ou l'un de ses sels.
5. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé agoniste du récepteur  $\beta_3$ -adrénergique est choisi parmi le groupe qui consiste en
  - N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
  - N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
  - DL-thréo-3-(3,4-dihydroxyphényl)-N-[3-(4-fluorophényl)propyl]sérine pyrrolidine amide;
  - 5,6,7,8-tétrahydro-7-[(2-hydroxy-2-phényléthyl)amino]-2-naphtalénol;
  - 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-[3-chlorophényl]éthanol;
  - 7-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalénol;
  - acide {7-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yloxy}acétique;
  - acide {(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxy}acétique;
  - chlorhydrate de N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
  - chlorhydrate de N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
  - acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique et son sel disodique;

- 5
- ester diméthylique de l'acide (**R,R**)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
  - ester diéthylique de l'acide (**R,R**)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
  - ester diisopropylique de l'acide (**R,R**)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
  - acide (**R,S**)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique.





Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 6008  
BE 9600294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	US-A-5 106 867 (BLOOM ET AL) 21 Avril 1992 * colonne 6 - colonne 12; exemple 11 * ---	1-3,5	A61K31/00 A61K31/135 A61K31/335 A61K31/40
X	US-A-5 061 727 (BLOOM ET AL.) 29 Octobre 1991 * colonne 6 - colonne 12; revendications 54,58 * ---	1-3,5	
X	CURR. OPIN. THER. PAT, vol. 3, no. 8, 1993, pages 1187-1189, XP002021494 * le document en entier * ---	1-3,5	
X	CURR. OPIN. THER. PAT., vol. 2, no. 4, 1992, pages 349-363, XP002021495 R.L. DOW ET AL.: "Diabetes: new chemical entities" * page 353 - page 354 * ---	1-3,5	
X	DRUG DEV. RES., vol. 32, no. 2, 1994, pages 69-76, XP002021496 E.E. LARGIS ET AL.: "Antidiabetic and antiobesity effects of a highly selective beta3-adrenoceptor agonist (CL 316243)." * le document en entier * ---	1-3,5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K
X	AM. J. CLIN. NUTR., vol. 55, no. 1, 1992, pages 252S-257S, XP002021497 M.A. CAWTHORNE ET AL.: "BRL 35135, a potent and selective atypical beta-adrenoceptor agonist." * le document en entier * ---	1-3,5	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 Décembre 1996		Klaver, T	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 01.87 (P/MC48)



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BO 6008  
BE 9600294

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	DRUGS OF THE FUTURE, vol. 18, no. 6, 1993, pages 529-549, XP002021498 R. HOWE: "Beta-3 adrenergic agents." * page 533 - page 542 * ---	1-3,5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
X	DATABASE WPI Week 9510 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-070283 XP002021501 & JP-A-06 345 731 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO.) , 20 Décembre 1994 * abrégé * ---	1-3	
D,A	ENDOCRINOLOGY, vol. 135, no. 6, 1994, pages 2398-2403, XP002021499 P. PLAISANCIE ET AL: "Regulation of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon." ---		
A	AM. J. PHYSIOL., vol. 266, no. 3pt2, 1994, pages R905-R913, XP002021500 C. CARPENE ET AL.: "Adrenergic lipolysis in guinea pig is not a beta-3 adrenergic response:comparison with human adipocytes." -----		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 Décembre 1996		Klaver, T	
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arriére-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 antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

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

**BO 6008  
BE 9600294**

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

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

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

18-12-1996

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5106867	21-04-92	US-A- 5061727	29-10-91
		AU-B- 639094	15-07-93
		AU-A- 7607891	07-11-91
		CA-A- 2041712	05-11-91
		CN-A- 1056495	27-11-91
		EP-A- 0455006	06-11-91
		FI-B- 94862	31-07-95
		HU-B- 210596	29-05-95
		HU-A- 9500457	30-10-95
		JP-A- 5320153	03-12-93
		NO-B- 177822	21-08-95
		PL-B- 165665	31-01-95
		US-A- 5373020	13-12-94
		US-A- 5151439	29-09-92
US-A- 5245053	14-09-93		
-----			
US-A-5061727	29-10-91	AU-B- 639094	15-07-93
		AU-A- 7607891	07-11-91
		CA-A- 2041712	05-11-91
		CN-A- 1056495	27-11-91
		EP-A- 0455006	06-11-91
		FI-B- 94862	31-07-95
		HU-B- 210596	29-05-95
		HU-A- 9500457	30-10-95
		JP-A- 5320153	03-12-93
		NO-B- 177822	21-08-95
		PL-B- 165665	31-01-95
		US-A- 5373020	13-12-94
		US-A- 5106867	21-04-92
		US-A- 5151439	29-09-92
US-A- 5245053	14-09-93		
-----			