

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 27170 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/403; A61K 31/155

(43) Date de publication :
03.01.2005

(21) N° Dépôt :
27801

(22) Date de Dépôt :
27.07.2004

(30) Données de Priorité :
04.02.2002 DE 102 04 571.2

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP03/00587 22.01.2003

(71) Demandeur(s) :
SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Bruningstarsse 50 65929 Frankfurt (DE)

(72) Inventeur(s) :
LINZ, WOLFGANG ; SCHINDLER, URSULA

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **PREPARATION COMBINEE DE L'INHIBITEUR D'ECHANGE SODIUM-HYDROGENE CARIPORIDE AVEC DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION POUR PREVENIR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET D'AUTRES DYSFONCTIONNEMENTS ORGANIQUES LIES A L'AGE, DES AFFECTIONS LIEES A L'AGE ET POUR PROLONGER LA VIE**

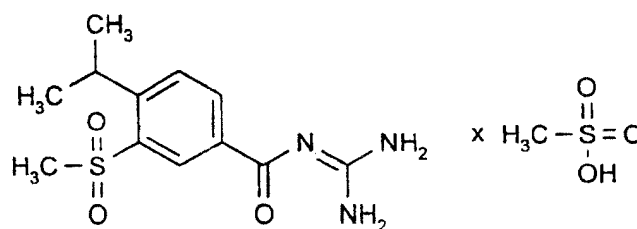
(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE PRÉPARATION COMBINÉE DE CARIPORIDE ET DE RAMIPRIL UTILISÉE DANS LA PRÉVENTION OU LE RETARDEMENT DE L'APPARITION OU LA RÉGRESSION PARTIELLE DE DYSFONCTIONNEMENTS ORGANIQUES LIÉS À L'ÂGE, NOTAMMENT L'INSUFFISANCE CARDIAQUE, D'AFFECTIONS LIÉES À L'ÂGE ET POUR PROLONGER LA VIE. L'INVENTION CONCERNE EN OUTRE L'UTILISATION DE LADITE PRÉPARATION COMBINÉE.

Description

Un produit de combinaison du cariporide, inhibiteur de l'échange sodium - hydrogène avec des inhibiteurs de l'ACE pour prévenir l'arrêt cardiaque et d'autres dysfonctionnements d'organes liés à l'âge, ainsi que les troubles liés à l'âge et pour prolonger la durée de vie.

L'invention décrit une combinaison du cariporide (Hoe 642), un inhibiteur de l'échangeur cellulaire sodium - hydrogène, le ramipril, inhibiteur de l'ACE. Elle décrit l'utilisation de ladite combinaison en médecine humaine et vétérinaire pour la prévention des arrêts cardiaques et d'autres troubles fonctionnels liés à l'âge et les changements de dysfonctionnement dans les organes du corps et pour la prévention des troubles liés à l'âge ainsi que la prolongation de la vie tout en préservant une qualité de vie meilleure.

WO 00/38661 décrit l'utilisation des inhibiteurs de l'échangeur du sodium -hydrogène (ESH) pour la production d'un médicament destiné à prévenir le dysfonctionnement organique lié à l'âge, les troubles liés à l'âge et pour prolonger la durée de vie. Dans ce cas, les inhibiteurs de l'échangeur cellulaire du sodium - hydrogène sont décrits pour la production d'un médicament destiné à prévenir les troubles fonctionnels liés à l'âge et les changements dysfonctionnels dans les organes du corps et à prévenir les troubles liés à l'âge et prolonger la durée de vie tout en préservant une qualité de vie meilleure. Les représentants typiques des inhibiteurs de ESH qui sont mentionnés sont les cariporides et leurs sels acceptables au niveau pharmaceutique ex. mesilate de cariporide ayant la formule suivante :



03 JAN 2005
BI: 27170

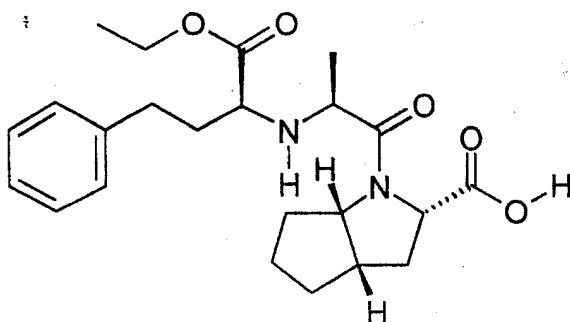
Dans le texte qui suit, la base libre de cariporide et ses sels acceptables au niveau pharmaceutique, y compris le mesilate de cariporide sont inclus dans le terme cariporide.

WO 00/38661 a noté les découvertes biologiques sur les rats sains normotensifs.

Les inhibiteurs d'enzyme convertissant l'angiotensin (ECA) par exemple le ramipril, n'ont, contrairement aux inhibiteurs du ESH, aucun effet protecteur sur les changements pathologiques d'organes liés à l'âge décrits chez les rats âgés normotensifs. De plus, WO

00/38661 considère la combinaison des inhibiteurs du ESH avec les médicaments qui baissent la tension artérielle, comme c'est le cas des inhibiteurs d'ECA, les antagonistes récepteurs d'angiotensin etc., en vue d'utiliser, en plus de l'effet protecteur des inhibiteurs ESH contre l'action de l'âge, l'avantage possible de l'effet de baisse de la pression artérielle par les agents hypotensifs. Une augmentation de l'effet de prolongation de la durée vie ou de l'effet protecteur sur les changements pathologiques d'organes liés à l'âge n'était pas attendue.

10 L'on sait depuis quelques temps grâce à la littérature que le ramipril, doté de la formule



Prolonge de manière remarquable l'espérance de vie des rats spontanément hypertensifs, laquelle est raccourcie à cause de leur trouble d'hypertension.

15 Il est maintenant démontré dans les découvertes expérimentales actuelles que les inhibiteurs de ESH, seuls ou combinés avec les inhibiteurs d'ECA, ont un effet de prolongation de vie remarquable et un effet protecteur sur les changements pathologiques d'organes liés à l'âge chez les rats spontanément hypertensifs (RSH). Afin d'exclure l'effet de baisse de la pression artérielle par le ramipril en tant qu'inhibiteur de ECA, considéré
20 comme un effet secondaire à la prolongation possible de vie, le ramipril a été utilisé à une dose en dessous du seuil pour ce qui est de la baisse de la pression artérielle. Plus encore, Il y a eu étonnamment d'autres effets bien plus favorables à la protection de l'âge lors de la combinaison du traitement avec le cariporide inhibiteur du ESH et le ramipril inhibiteur de l'ECA, tandis qu'aucun effet de baisse de la pression artérielle n'a été enregistré. Le
25 traitement de combinaison est remarquablement supérieur aux deux produits utilisés chacun seul.

30 Une dose de ramipril en dessous du seuil, qui ne baisse pas la pression artérielle chez les rats est normalement de 1 à 50 µg par kg du poids du corps et par jour. Chez les êtres humains, une dose en dessous du seuil de ramipril destinée à être administrée à une

simultanément ou successivement selon n'importe quel ordre. L'administration successive comprend une combinaison dans laquelle les médicaments individuels sont administrés à des moments différents et par différentes voies afin d'avoir le meilleur effet. Toutefois, il serait peut être opportun de commencer par administrer une dose convenable d'un seul médicament et ultérieurement d'administrer l'autre médicament, ex. par infusion, jusqu'à ce que l'effet de combinaison désiré se réalise, ex. fonction cardiaque améliorée. Selon les circonstances de chaque cas, il serait peut être plus bénéfique d'administrer le cariporide et le ramipril sous forme de produit de combinaison pharmaceutique dans lequel les deux ingrédients actifs sont présents en quantité fixe, ou de les administrer sous forme de produits pharmaceutiques séparés. Dans ce dernier cas où les taux des quantités des deux ingrédients actifs peuvent être changés, il est possible que les produits séparés soient présents dans une boîte principale adaptée, et lorsque cela s'avère opportun, les mettre avec le mode d'emploi qui fait référence à l'utilisation préconisée par l'invention, dans une seule boîte, ou lorsqu'il s'agit des produits séparés lorsque cela est approprié, il est possible de les mettre chacun à part avec le mode d'emploi, en référence toujours à l'utilisation préconisée par l'invention. Tous ces produits et présentations sont inclus par la présente invention.

La proportion selon le poids du cariporide par rapport au ramipril dans les combinaisons de l'invention varie normalement de 1 :0.0001 à 1 :1, de préférence entre 1 :0.0001 et 1 :0.1, par exemple entre 1 :0.0005 et 1 :0.01.

La présente invention concerne en outre les préparations pharmaceutiques qui comprennent comme ingrédient actif et le cariporide et le ramipril en plus des porteurs et excipients classiques acceptables au niveau pharmaceutique. Les préparations pharmaceutiques comprennent normalement 0.01 à 90 pourcent selon le poids de cariporide et de ramipril. Les préparations pharmaceutiques peuvent être produites de manière connue d'office. A cette fin, les ingrédients actifs sont convertis ensemble avec un ou plusieurs porteur et /ou excipient pharmaceutique solide ou liquide dans une forme d'administration adéquate ou dans une forme de dosage pour un usage en tant que médicament pour les humains ou en tant que médicament vétérinaire. Les affirmations correspondantes s'appliquent aux préparations pharmaceutiques qui comprennent les ingrédients actifs à savoir le cariporide et le ramipril séparés et employés suivant la présente invention.

Particulièrement revendiqués sont les produits de combinaison du cariporide et du ramipril pour inhiber le développement des troubles liés à l'âge dans les médicaments humains et vétérinaires, pour inhiber le développement des lésions d'organe liées à l'âge, pour

prolonger la durée de vie et/ou pour prévenir ou inhiber la progression de l'arrêt du cœur et la régression partielle du trouble.

5 La présente invention concerne également l'utilisation du cariporide et du ramipril pour produire une préparation pharmaceutique et l'utilisation de cette préparation en tant que médicament pour inhiber le développement des troubles liés à l'âge dans les médicaments humains et vétérinaires, pour inhiber le développement des lésions d'organe liées à l'âge, pour prolonger la vie et/ou pour prévenir ou inhiber la progression de l'arrêt du cœur et la régression partielle du trouble.

10

Le dosage du cariporide et/ou ramipril comme ingrédients actifs à administrer dépend de chaque cas à part et devrait être adapté aux circonstances de chaque cas individuel comme cela est d'usage pour avoir un effet optimal. Par conséquent, cela dépend bien entendu de la fréquence de l'administration et de la nature des formulations pharmaceutiques employées dans chaque cas pour la thérapie ou la prophylaxie, mais également de la nature et de la gravité de la maladie à traiter, et du sexe, âge, poids et réaction individuelle de la personne ou de l'animal à traiter et du fait que la thérapie est aiguë ou chronique ou si l'objectif est la prophylaxie. Lors de l'utilisation des inventions en tant que médicaments sur les animaux, de préférence les mammifères, et notamment les humains, le dosage du ramipril peut varier de 0.1 à 10 mg par jour et par personne (avec un poids du corps d'environ 70 kg), de préférence de 0.1 à 5 mg par jour et par personne, particulièrement préférable de 0.2 à 2.5 mg par jour et par personne. La dose de ramipril peut également être administrée à une dose inférieure à 0.1 à 1 mg par jour et personne, de préférence de 0.3 à 0.7 mg par jour et personne. La dose de cariporide peut varier entre 50 mg et 1 g par jour et personne, de préférence entre 100 à 500 mg par jour et personne. Il est possible par exemple que la dose de ramipril soit de 0.625 mg par jour et personne et que la dose de cariporide soit de 200 mg par jour et personne.

30 Avec les traitements de combinaison de l'invention, il est possible d'administrer le cariporide et le ramipril à des doses inférieures à celles administrées lorsqu'il s'agit de l'un des deux ingrédients actifs seul.

35 Avec les traitements de combinaison de l'invention, il est possible d'administrer une dose quotidienne des ingrédients actifs à la fois ou de la répartir en plusieurs administrations, par exemple deux, trois ou quatre administrations.

Les pharmaceutiques qui comprennent les combinaisons de cariporide et de ramipril de l'invention peuvent être administrés par voie orale, parentérale, ex. intraveineuse, rectale,

SACPI

transdermique ou topique, l'administration préférée dépendant de chaque cas à part.

Les excipients adaptés à la formulation pharmaceutique désirée sont connus des experts en la matière. Outre les solvants, les formeurs de gel, les bases suppositoires, les excipients en comprimés et d'autres porteurs d'ingrédient actif, il est possible d'utiliser par exemple les antioxydants, les dispersants, les émulsifiants, les agents antimousse, les arômes masquant, les agents de conservation, les solubilisant, les agents pour l'obtention de l'effet de dépôt, les substances de tampon ou les couleurs.

10 Pour avoir une forme d'utilisation orale, les composés actifs sont mixés avec des additifs adéquats comme les porteurs, les stabilisants ou les diluents inertes, et convertis par les méthodes classiques sous des formes d'administration adéquates comme les comprimés, les comprimés enrobés, les capsules de gélatine dure, les solutions alcoolisées ou grasses. Des exemples de porteurs inertes qui peuvent être utilisés sont la gomme arabique, la magnésie, le carbonate de sodium, le phosphate de potassium, le lactose, le glucose ou l'amidon et notamment l'amidon de maïs. Il est préférable que la préparation se présente à la fois sous forme de granules sèches ou humides. Des exemples de porteurs ou de solvants gras adéquats sont les graisses végétales ou animales comme l'huile de tournesol ou l'huile du foie de poisson. Des exemples de solvants adéquats pour les solutions aqueuses ou alcoolisés sont les solutions d'eau, d'éthanol ou de sucre ou leurs mixtures. Des exemples d'autres excipients, pour d'autres formes d'administration, sont les glycols de polyéthylène et les glycols de polypropylène.

25 Pour l'administration sous-cutanée ou intraveineuse, les composés actifs sont convertis si cela est désiré avec les substances généralement utilisées à cette fin, comme les solubilisants, les émulsifiants ou d'autres excipients, en une solution, suspension ou émulsion. Des exemples de solvants adéquats sont l'eau, la saline physiologique ou les alcools, ex. l'éthanol, le propanol, le glycérol ainsi que les solutions de sucre comme les solutions de glucose ou de mannitol, ou d'autres mixtures des différents solvants mentionnés.

Donnés expérimentales

L'effet d'une combinaison de ramipril et de cariporide sur le taux de survie, la fibrose et les poids des cœurs des rats souffrant d'hypertension génétique a fait l'objet de recherches.

35

Pour cela, les vieux rats spontanément hypertendus (âge = 18 mois) ont été traités soit avec le cariporide inhibiteur de ESH, ou avec une dose inférieure de ramipril inhibiteur d'ECA, qui

n'a pas baissé la pression artérielle, ou avec une combinaison correspondante des deux ingrédients actifs. 27 rats hypertensifs âgés de 18 mois ont été employés dans chacune des quatre méthodes de traitement. 400 mg/kg du poids du corps de cariporide a été administré via la nourriture (0.6% de cariporide dans un régime standard pour rat) et 10 % $\mu\text{g/kg}$ du poids du corps de ramipril a été administré via l'eau bue en dose quotidienne. Trois mois après le début du traitement, lorsque seulement $n = 7$ animaux survivants restés dans le groupe témoin du placebo, une analyse intérimaire a été réalisée avec $n = 7$ animaux de chaque groupe. Les méthodes de traitement indiquées ci-dessus ont été appliquées de manière continue du 18^{ème} mois pour les rats restés en survie dans chaque groupe. Afin de démontrer que la dose de ramipril n'a pas baissé la pression artérielle, les mesures régulières de la pression artérielle ont été entreprises suivant la méthode tail-cuff, sans grandes différences détectables dans les quatre groupes de traitement.

Par conséquent, 20 rats de 18 mois ont été employés pour déterminer le taux de survie de chaque groupe témoin (Tableau 1). Les résultats de l'observation sont notés au Tableau 2.

Groupe	Traitement	N
1	Placebo	20
2	Ramipril	20
3	Cariporide	20
4	Combinaison	20

Tableau 1 :Groupes expérimental

Age (mois)	Placebo	Cariporide	Ramipril	combinaison
18	20	20	20	20
19	10	18	18	20
20	4	16	15	18
21	0	12	11	18
22	0	8	9	18
23	0	7	4	16
24	0	7	0	14
25	0	5	0	13
26	0	0	0	8
27	0	0	0	7
28	0	0	0	3
29	0	0	0	0

Tableau 2 : nombre des rats survivants

20

Suit un examen visant à savoir si l'amélioration du taux de survie comparé au placebo est détectable dans les groupes traités par le produit, et si une amélioration du taux de survie comparé aux produits individuels est détectable dans le groupe traité par la combinaison.

CHONGFA


Analyse descriptive

La Figure 1 montre en détail le profil du taux de survie chez tous les groupes traités. Il est évidemment des différences distinctes entre les groupes de produit et les groupes placebo d'un côté et entre les produits séparés et les produits de combinaison après que l'expérience ait duré seulement 3-4 mois.

Les meilleurs résultats sont obtenus par le traitement de combinaison tout au long de la période d'expérience. Il est aussi évident que les résultats du groupe témoin placebo étaient clairement inférieurs dans tous les traitements.

Analyse statistique

Le Tableau 3 montre les résultats de toutes les doubles comparaisons des deux groupes de traitement respectifs. Les résultats du test s'appliquent à un niveau d'importance multiple de 5%.

Groupe	Groupe vs.	Test
Placebo	Cariporide	*
	Ramipril	*
	Combinaison	*
Combinaison	Ramipril	*
	Cariporide	*
Ramipril	Cariporide	n.s.

Tab. 3 : tests logarithmique par rang ajustés par Holm.

(*indique une importante différence, n.s = non significative)

Tous les groupes de produit sont statistiquement considérablement différents du groupe placebo, ce qui peut être interprété ainsi que la figure 1 par l'efficacité des traitements. La figure 1 révèle en outre des avantages clairs de la combinaison comparée aux produits séparés.

Temps médian de survie :

Le tableau 4 montre une estimation du temps médian de retrait, le moment auquel le taux de survie chez la population des animaux de l'expérience vient d'atteindre 50%.

Groupe	Médian	Intervalle de 95%
Placebo	1.5	[1, 2)
Cariporide	4.0	[3, 7)
Ramipril	4.0	[3, 5)
Combinaison	8.0	[6, 10)

Tabl. 4 : temps médian de survie

Conformément à ceci, le taux des animaux survivants dans le groupe placebo est tombé de 50% après seulement 1.5 mois, alors que cela ne peut être prévu chez le groupe traité par combinaison qu'après 8 mois.

- 5 Les produits administrés séparément ont réalisé un temps de survie médian de 4 mois ce qui est inférieur de moitié par rapport au temps de survie remarqué dans les groupes traités par les produits de combinaison.

Méthodes statistiques

- 10 L'analyse statistique a été réalisée essentiellement en utilisant le procédé de SAS/STAT LIFETEST [SAS Institute Inc (1989) : SAS/STAT User's Guide, Version 6, 4th Edition, Volume 2 ; Cary, NC ; SAS Institute Inc.] Les tests logarithmiques par rangs ont été réalisés en même temps et respectivement sur les deux groupes expérimentaux et ajustés afin d'obtenir un niveau à multiple signification de 5% selon S. Holm (1979) : A Simple
15 Sequentially Rejective Multiple Test Procedure ; Scand. J. Statist. ; 6, pp. 65-70.

Conclusion sur les taux de survie

- Le ramipril et le cariporide pris séparément entraînent une amélioration considérable sur le plan statistique du taux de survie comparé au traitement par placebo. Aucune importante
20 différence dans le taux de survie par cariporide et ramipril n'a été détectée au niveau de signification choisie. Le traitement par combinaison est fortement supérieur aux deux produits utilisés séparément.

- L'hypertension chronique entraîne chez les vieux animaux spontanément hypertendus des
25 processus de transformation dans le tissu du myocarde, lesquels correspondent essentiellement à ceux observés lors d'un arrêt cardiaque compensé chez les hommes (dans une phase précoce (10-15 mois de vie) avec hypertrophie (NYHA niveau I-II) et dans l'arrêt cardiaque décompensée de la phase ultérieure (16-21 mois de vie) avec dilatation et
fibrose ventriculaire (NYHA niveau III-IV)).

- 30 Comme cela est mentionné ci-dessus, une analyse intérimaire avec $n = 7$ animaux de chaque groupe a été réalisée 3 mois après le début du traitement, lorsque seulement $n = 7$ animaux survivants sont restés dans le groupe témoin placebo. Les déterminations ont été faites entre autres du poids total du cœur et des poids du ventricule gauche et droit et du
35 ratio molaire de l'hydroxyproline à l'arginine dans le tissu cardiaque (déterminé par HPLC), qui est un marqueur de la fibrose du myocarde. Etrangement, il était possible de réduire une fibrose préexistante par un traitement commencé tard avec le cariporide, mais non pas avec



le ramipril et une plus grande réduction de la fibrose a été observée avec la combinaison de ramipril/cariporide (Fig. 2). Ces effets se reflètent également sur les poids des cœurs (Fig. 3).

5 Les captions et titres utilisés dans les dessins sont comme suit :

Fig. 1 : temps de survie Kaplan-Meier

Y axe : taux de survie (1 = 100%)

X axe : temps par mois à partir du début du traitement (début du traitement = 0, identique au 18^{ème} mois de vie).

10

Fig. 2 : Effet du traitement tardif avec le cariporide et le ramipril sur la fibrose du myocarde chez les rats spontanément hypertendus.

Y axe : groupes de produit

X axe : hyp/arg est le rapport hydroxyproline / arginine et est considéré comme un marqueur de fibrose.

15

*signifie $p < 0.05$ vs placebo




n = 7 par groupe

Fig. 3 : Effet du traitement tardif avec le cariporide et le ramipril sur le poids des cœurs des rats spontanément hypertendus.

20

Y axe : groupes de produit

X axe : mg du poids du cœur par 100 g du poids du corps.

-  Cœur entier
-  Ventricule gauche
-  Ventricule gauche

25

* $p < 0.05$ vs placebo

n = 7 par groupe

30

Handwritten signature and illegible text.


35

10

10

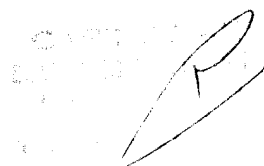
Résumé des résultats

Les présents résultats montrent que la thérapie avec une combinaison du cariporide et du ramipril inhibiteurs de ESH1 a un effet de prolongation de la vie et inhibe la progression ou inverse partiellement les lésions d'organe liées à l'âge, notamment l'arrêt cardiaque avec une thérapie qui commence tard et/ou les maladies d'hypertension.

A handwritten signature in black ink is written over a faint, circular stamp. The signature is stylized and appears to be a name. The stamp is mostly illegible but seems to contain some text around the perimeter.

Revendications du brevet :

1. Un produit de combinaison du cariporide et ramipril
- 5 2. Un produit de combinaison du cariporide et ramipril tel qu'il est revendiqué dans la revendication 1 pour inhiber le développement des troubles liés à l'âge dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 10 3. Un produit de combinaison du cariporide et ramipril tel qu'il est revendiqué dans les revendications 1 et 2, voir plus, pour inhiber le développement des lésions d'organes liées à l'âge dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 15 4. Un produit de combinaison du cariporide et ramipril tel qu'il est revendiqué dans les revendications 1, 2 et 3, voir plus, pour prolonger la durée de vie dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 20 5. Un produit de combinaison du cariporide et ramipril tel qu'il est revendiqué dans les revendications 1, 2 et 3, voir plus, pour prévenir ou inhiber la progression de l'arrêt cardiaque et la régression partielle du trouble dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 25 6. L'utilisation du cariporide en combinaison avec le ramipril afin d'obtenir un médicament pour inhiber le développement des troubles liés à l'âge dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 30 7. L'utilisation du cariporide en combinaison avec le ramipril tel qu'elle est revendiquée dans la revendication 6 afin d'obtenir un médicament pour inhiber le développement des lésions d'organes liées à l'âge dans la médecine humaine et vétérinaire.
- 35 8. L'utilisation du cariporide en combinaison avec le ramipril tel qu'elle est revendiquée dans les revendications 6 et/ou 7 afin d'obtenir un médicament pour prolonger la durée de vie dans la médecine humaine et vétérinaire.
9. L'utilisation du cariporide en combinaison avec le ramipril tel qu'elle est revendiquée dans les revendications 6 et/ou 7 afin d'obtenir un médicament pour prévenir ou inhiber la progression de l'arrêt cardiaque et pour la régression partielle du trouble dans la médecine humaine et vétérinaire.

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text "C. 27170 DE" and "2017".

- 5 10. Un produit qui contient le cariporide en combinaison avec le ramipril pour une utilisation simultanée, séparée ou suivant un ordre, en vue d'inhiber le développement des troubles liés à l'âge, le développement des lésions d'organes liées à l'âge, pour prolonger la durée de vie et/ou pour prévenir ou inhiber la progression de l'arrêt cardiaque et pour la régression partielle des troubles dans la médecine humaine et vétérinaire.

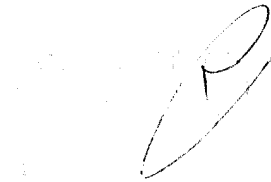


Fig. 1

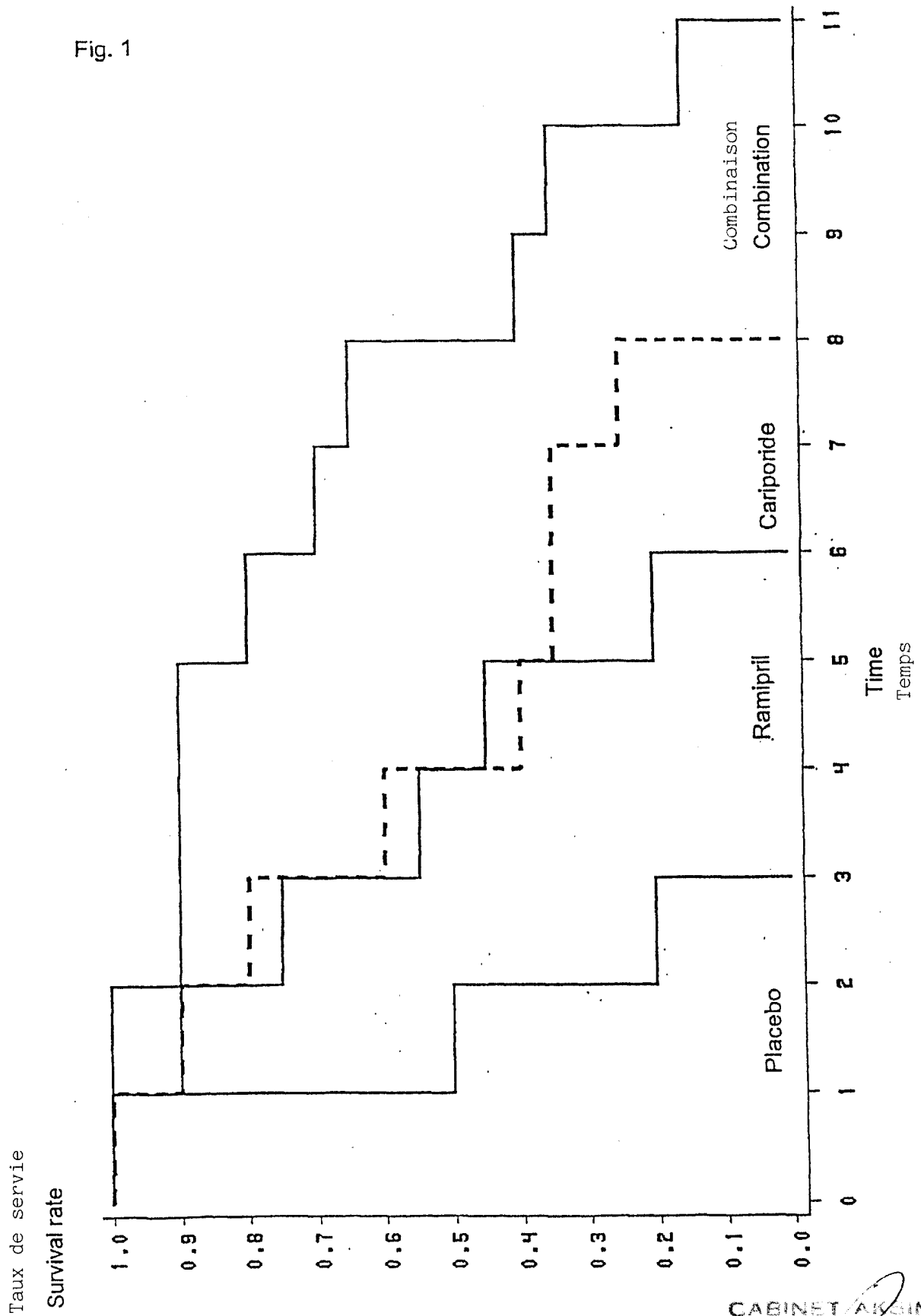


Fig. 2:

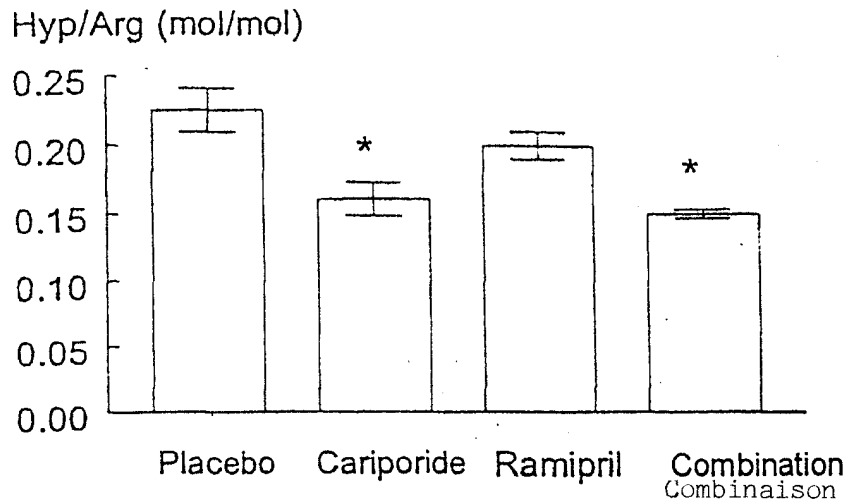
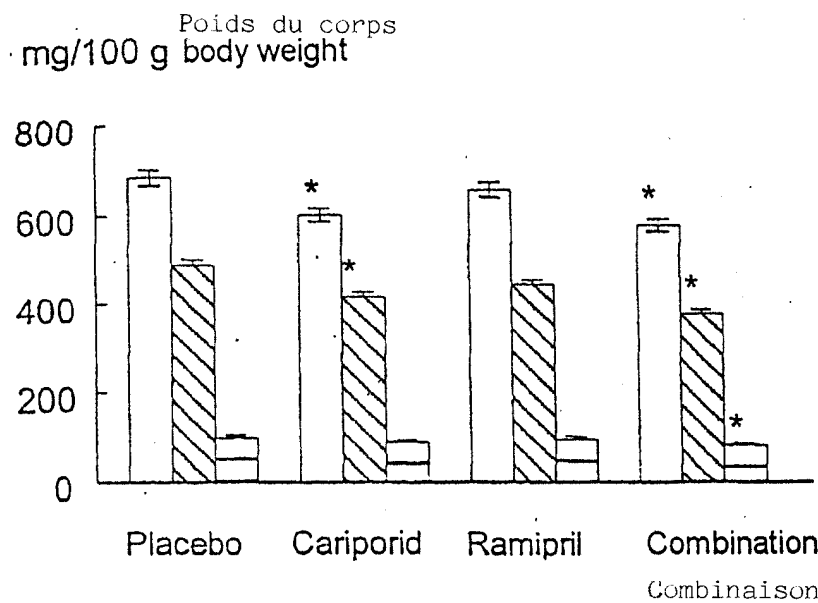


Fig.3:



CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 105 Bd. P. de l'Ind. Natl
 CASABLANCA - MAROC
 Tél/fax: (212) 22 31 61 01 0*