

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 911 279**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **07 00189**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/55 (2006.01), A 61 P 9/10, 25/28**

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.01.07.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 18.07.08 Bulletin 08/29.

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

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER**
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : **BENATAR VIDAL, LEREBOURS**
PIGEONNIERE GUY, TARDIF JEAN CLAUDE, THO-
RIN ERIC et RHEAUME ERIC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ **UTILISATION DE L'IVABRADINE POUR L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ENDOTHELIALE.**

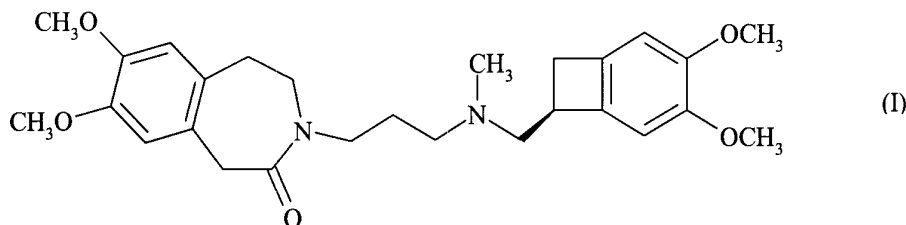
⑤⑦ Utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl)-(méthyl)-amino]-propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de la dysfonction endothéliale.

FR 2 911 279 - A1



- 1 -

La présente invention concerne l'utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one de formule (I) :



5 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et les hydrates desdits sels d'addition, pour l'obtention de médicaments destinés au traitement de la dysfonction endothéliale.

L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, et les hydrates desdits sels d'addition, possèdent
 10 des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés chronotropes négatives (réduction de la fréquence cardiaque), qui rendent ces composés utiles dans le traitement, la prévention et l'amélioration du pronostic de différentes maladies cardio-vasculaires liées à l'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les
 15 différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque chronique.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

20 La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine et ses sels d'addition, plus particulièrement son chlorhydrate, possédaient des propriétés intéressantes permettant leur utilisation dans le traitement de la dysfonction endothéliale.

- 2 -

Dans des conditions physiologiques normales, l'endothélium forme une couche semi-perméable entre les éléments circulants du sang et la paroi de tous les vaisseaux sanguins, qu'ils soient veineux ou artériels. Bien que constitué d'une seule couche de cellules, son volume total est comparable à celui du foie (Huttner et Gabbiani, *Vascular endothelium in hypertension*. *Hypertension*, éd Genest J. Kuchel O, Hamet P et Cantin M. New York: McGraw-Hill, 1983, p. 473-488) et son activité très diversifiée. En réponse à de nombreuses substances (hormones circulantes, cytokines, médicaments), à des stimuli physiques ou chimiques (force de cisaillement, changement de pression, pH), les cellules endothéliales synthétisent et libèrent divers facteurs qui modulent l'angiogénèse, les réponses inflammatoires, l'hémostase, le tonus vasculaire, la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire et la perméabilité vasculaire (Félétou et Vanhoutte, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291:985-1002).

L'une des principales substances protectrices synthétisées par l'endothélium est le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO). Le NO relaxe les cellules musculaires lisses et inhibe l'agrégation des plaquettes.

La dysfonction endothéliale est l'altération de la fonction normale des cellules endothéliales. Elle est caractérisée par une incapacité progressive des vaisseaux à s'adapter à l'environnement et à répondre aux stimuli physiologiques.

Les premiers travaux identifiant une dysfonction endothéliale datent des années 1980. Il a été observé une diminution de la relaxation endothélium-dépendante mesurée dans l'aorte de rat hypertendu (Lockette et al., *Hypertension* 1986, 8:1161-1166) ou chez le lapin hypercholestérolémique (Verbeuren et al., *Circ Res* 1986, 58:552-564). Des observations similaires ont ensuite été rapportées sur les artères coronaires de patients athérosclérotiques, suggérant que la dysfonction endothéliale pourrait être un marqueur précoce de l'athérosclérose (Ludmer et al., *N. Engl. J Med* 1986, 315:1046-1051).

A ce jour, elle n'est pas seulement associée à l'hypertension ou l'athérosclérose mais aussi à d'autres processus physiologiques et physiopathologiques comme l'âge, l'insuffisance cardiaque ou rénale, le syndrome coronarien, le diabète de type I et II, l'obésité, la

- 3 -

dysfonction érectile, l'inflammation, la thrombose, le sepsis ... (Féléto et Vanhoutte, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291:985-1002).

5 Bien que la dysfonction endothéliale soit décrite dans des pathologies très variées, un dénominateur commun a été identifié : le stress oxydant. Les radicaux libres jouent un rôle central dans la physiologie et la physiopathologie vasculaire, ils sont capables notamment d'inhiber les trois voies majeures de la vasodilatation endothélium-dépendante (monoxyde d'azote, prostacycline et facteur hyperpolarisant dépendant de l'endothélium).

10 La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine était capable de restaurer la fonction endothéliale au niveau des artères coronaires, rénales et cérébrales, chez des animaux dont la fonction endothéliale était altérée.

15 Cet effet permet d'envisager l'utilisation de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, dans le traitement de la dysfonction endothéliale, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques, dyslipidémiques, diabétiques ou hypertendus, ainsi que dans la prévention, le ralentissement et le traitement de l'athérosclérose coronaire et ses complications cardiaques, de l'athérosclérose cérébrale et ses complications ischémiques et thrombotiques et de l'athérosclérose à tous les niveaux de l'arbre artériel.

20 De plus, l'effet bénéfique de l'ivabradine sur l'artère cérébrale (prévention de la dysfonction endothéliale et amélioration de la compliance vasculaire) permet d'envisager l'utilisation de l'ivabradine dans la neuroprotection. En effet, une dysfonction endothéliale est associée à l'ischémie cérébrale et à la maladie d'Alzheimer (Cippola et al., *Stroke* 2000; 31:940-945 ; Elesber et al., *Neurobiology of Aging* 2006; 27:446-450).

25 L'invention concerne donc l'utilisation de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la dysfonction endothéliale.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et

notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, ainsi que les compositions pharmaceutiques avec libération programmée, retardée, prolongée ou différée.

Outre l'ivabradine, un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un des hydrates de l'ivabradine ou de l'un de ses sels d'addition, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules tels que des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants.

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ◆ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ◆ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ◆ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacathe, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone (PVP),
- ◆ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne de 1 à 500 mg d'ivabradine par 24 heures et plus préférentiellement 10 à 15 mg par jour et de manière encore préférée de 5 à 15 mg par jour.

EXEMPLE 1 : Etude pharmacologique.***Effet du chlorhydrate d'ivabradine sur la dysfonction endothéliale chez la souris dyslipidémique et le rat insuffisant cardiaque.***

Par souci de simplification, "chlorhydrate d'ivabradine" a été remplacé par "Ivabradine" dans la suite de l'Exemple 1.

5 L'impact du traitement par l'Ivabradine sur la fonction endothéliale a été étudié dans deux modèles animaux pathologiques, des souris dyslipidémiques et des rats insuffisants cardiaques, sur 4 lits vasculaires différents, artères rénales et cérébrales chez la souris, artères coronaires et mésentériques chez les rats. L'étude de la fonction endothéliale consiste à mesurer la capacité du vaisseau à se dilater en réponse à divers stimuli tel que
10 l'acétylcholine ou à mesurer l'augmentation du flux dans le vaisseau.

Des animaux ont été traités avec l'Ivabradine, 10 mg/kg par jour pendant 3 mois. Des souris dyslipidémiques, des rats insuffisants cardiaques, des souris saines ("Wild type") et des rats sains non traités servaient de contrôle. A la fin de la période de traitement, les artères étaient isolées et montées dans un myographe afin de mesurer leur diamètre suite à
15 l'application de l'acétylcholine ou de l'augmentation du flux. Dans le but d'explorer plus finement le mécanisme associé à la dysfonction endothéliale, des inhibiteurs des principales voies de vasodilatation ont été testés, un chélateur de radicaux libres, un inhibiteur de la production de monoxyde d'azote, un inhibiteur de la voie de la prostacycline.

20 Enfin, la compliance (capacité du vaisseau à se dilater avec l'accroissement de la pression transmurale) des artères cérébrales des souris a aussi été évaluée.

Résultats

Chez les rats insuffisants cardiaques (IC) et les souris dyslipidémiques (DL), il est observé une dysfonction endothéliale dans tous les vaisseaux étudiés. La capacité de ces vaisseaux
25 à se dilater est diminuée, d'environ 20% par rapport aux animaux sains, dans l'artère

- 6 -

coronaire, rénale et cérébrale et elle est nulle dans l'artère mésentérique du rat IC (Figure 1).

Après 3 mois de traitement, l'Ivabradine induit une baisse significative (10-20%) de la fréquence cardiaque. L'Ivabradine prévient complètement la dysfonction endothéliale au niveau des artères coronaires, rénales et cérébrales. La dilatation mesurée dans ces artères est similaire à celle mesurée dans les artères issues des animaux sains (Figure 1 A, C, D). La capacité à se dilater de l'artère mésentérique du rat IC traité (Figure 1B) est nettement améliorée par rapport à l'artère issue du rat IC.

Les mécanismes impliqués dans ces effets bénéfiques de l'Ivabradine sont une diminution du stress oxydant et une préservation de la voie du monoxyde d'azote.

Enfin, la compliance des artères cérébrales isolées de souris traitées est améliorée.

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

	Chlorhydrate d'ivabradine	5,39 g
15	Amidon de maïs.....	20 g
	Silice colloïdale anhydre	0,2 g
	Mannitol	63,91 g
	PVP.....	10 g
	Stéarate de magnésium	0,5 g

REVENDICATIONS

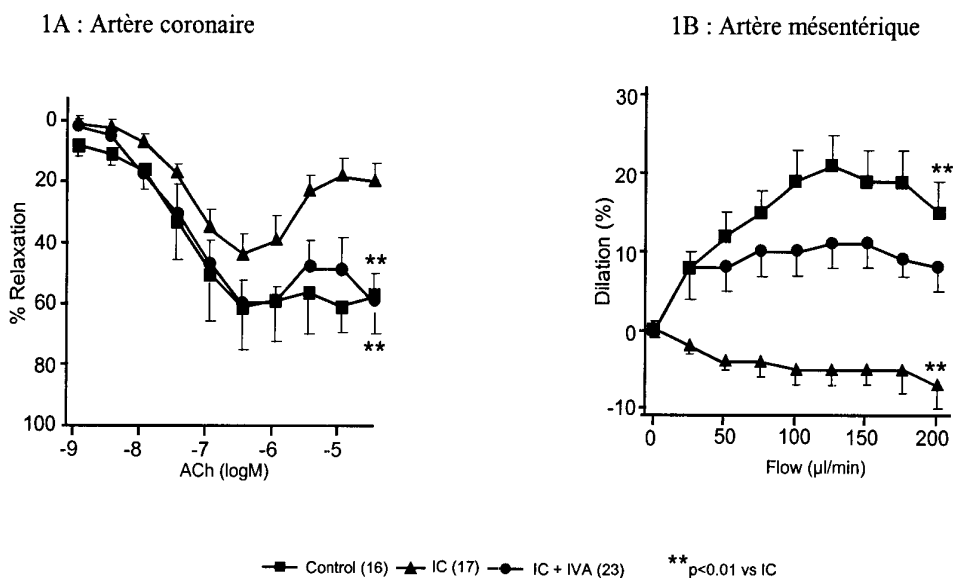
- 1-** Utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de la dysfonction endothéliale.
- 2-** Utilisation selon la revendication 1 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de la dysfonction endothéliale chez les patients insuffisants cardiaques, dyslipidémiques, diabétiques ou hypertendus.
- 3-** Utilisation selon la revendication 1 pour l'obtention d'un médicament destiné à la prévention, ralentissement ou au traitement de l'athérosclérose.
- 4-** Utilisation selon la revendication 1 pour l'obtention d'un médicament destiné à la neuroprotection.
- 5-** Utilisation selon la revendication 1 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de l'ischémie cérébrale ou de la maladie d'Alzheimer.
- 6-** Composition pharmaceutique contenant de l'ivabradine ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utile pour le traitement de la dysfonction endothéliale.

- 8 -

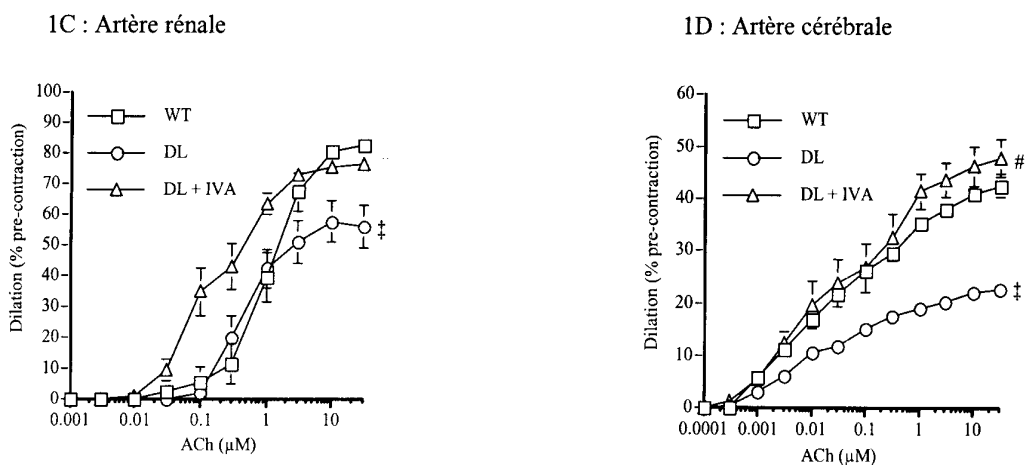
- 7- Composition pharmaceutique selon la revendication 6, utile pour le traitement de la dysfonction endothéliale chez les patients insuffisants cardiaques, dyslipidémiques, diabétiques ou hypertendus.
- 8- Composition pharmaceutique selon la revendication 6, utile pour la prévention, le ralentissement ou le traitement de l'athérosclérose.
- 9- Composition pharmaceutique selon la revendication 6, utile pour la neuroprotection.
- 10- Composition pharmaceutique selon la revendication 6, utile pour le traitement de l'ischémie cérébrale ou de la maladie d'Alzheimer.

FIGURES

Figures 1A et 1B: Prévention de la dysfonction endothéliale chez le rat insuffisant cardiaque (IC) par le chlorhydrate d'ivabradine (IVA)



Figures 1C et 1D: Prévention de la dysfonction endothéliale chez la souris dyslipidémique (DL) par le chlorhydrate d'ivabradine (IVA).



Wild Type (n=8-13), DL (n=8-14), DL+IVA (n=6-15). DL+IVA. ‡: P<0.05 comparé aux WT; #: P<0.5 comparé aux DL.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 690630
FR 0700189

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		
X	TARDIF J-C ET AL: "From coronary artery disease to heart failure: Potential benefits of ivabradine If inhibition: a new strategy to improve the management of coronary patients, Proceedings of a satellite symposium held during the World Congress of Cardiology, Barcelona, Spain, September 4, 2006" EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT 2006 UNITED KINGDOM, vol. 8, no. D, 2006, pages D24-D29, XP002438445 ISSN: 1520-765X * page D25, colonne 2, alinéa 4 - page D26, colonne 1, alinéa 2; tableau 1 * * abrégé * * page D28, colonne 1, alinéa 2 - colonne 2, alinéa 1 *	1-3,6-10	A61K31/55 A61P9/10 A61P25/28
Y	-----	4,5	
X	JOCHEN D SCHIPKE ET AL: "Selective If Channel Inhibition: an Alternative for Treating Coronary Artery Disease?" HERZ KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN, URBAN & VOGEL, MU, vol. 31, no. 1, 1 février 2006 (2006-02-01), pages 55-74, XP019384053 ISSN: 1615-6692 * abrégé * * page 67, colonne 1, alinéas 4,5 * * page 68, colonne 1, alinéa 3-5 * * page 69, colonne 2, alinéa 1 * ----- -/--	1-3,6-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 juin 2007		Tardi, Christine	
<p>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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 690630
FR 0700189

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, des parties pertinentes		
X	FOX K: "Future perspectives of If inhibition in various cardiac conditions" EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT 2005 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. H, 2005, pages H33-H36, XP002438446 ISSN: 1520-765X * abrégé * * page H34, colonne 1, alinéa 3 - page H35, alinéa 3 * * page H36, colonne 1, alinéa 2 *	1-3,6-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	TARDIF J-C ET AL: "Chronic heart rate reduction with ivabradine and prevention of atherosclerosis progression assessed using intravascular ultrasound" EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT 2003 UNITED KINGDOM, vol. 5, no. G, 2003, pages G46-G51, XP002438447 ISSN: 1520-765X * abrégé * * page G46, colonne 1, alinéa 1 - page G47, colonne 1, alinéa 1 *	1-10	
X	EP 1 695 965 A (SERVIER LAB [FR]) 30 août 2006 (2006-08-30) * alinéa [0002] *	1,2,6-10	
X	WO 03/061662 A (SERVIER LAB [FR]; WUTHRICH PATRICK [FR]; ROLLAND HERVE [FR]; JULIEN MA) 31 juillet 2003 (2003-07-31) * page 1, ligne 7-10 *	1,2,6-10	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 juin 2007		Tardi, Christine	
<p>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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 690630
FR 0700189

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		
Y	FARACI F M: "Regulation of the cerebral circulation by endothelium" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 1992 UNITED KINGDOM, vol. 56, no. 1, 1992, pages 1-22, XP002438448 ISSN: 0163-7258 * page 12, alinéa 9 - page 13, alinéa 2 * -----	4,5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	ELESBER AHMAD A ET AL: "Bosentan preserves endothelial function in mice overexpressing APP" NEUROBIOLOGY OF AGING, vol. 27, no. 3, mars 2006 (2006-03), pages 446-450, XP002438449 ISSN: 0197-4580 * abrégé * * page 446, colonne 1, alinéa 1 - colonne 2, alinéa 2 * -----	4,5	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 juin 2007		Tardi, Christine	
<p>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 & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0700189 FA 690630**

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 20-06-2007

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 1695965 A	30-08-2006	AR 053147 A1	25-04-2007
		BR PI0600623 A	24-10-2006
		CA 2537414 A1	28-08-2006
		CN 1827600 A	06-09-2006
		FR 2882553 A1	01-09-2006
		WO 2006092493 A1	08-09-2006
		JP 2006241154 A	14-09-2006
		KR 20060095501 A	31-08-2006
		NZ 545576 A	26-01-2007
		SG 125228 A1	29-09-2006
		US 2006194962 A1	31-08-2006
----- WO 03061662 A	31-07-2003	AT 348619 T	15-01-2007
		BR 0307056 A	26-10-2004
		CA 2473203 A1	31-07-2003
		CN 1622809 A	01-06-2005
		DK 1474152 T3	10-04-2007
		EP 1474152 A1	10-11-2004
		FR 2834896 A1	25-07-2003
		HK 1076741 A1	02-02-2007
		JP 2005523893 T	11-08-2005
		MA 27102 A1	20-12-2004
		MX PA04007199 A	29-10-2004
		NZ 533842 A	26-08-2005
		UA 78278 C2	15-03-2007
		US 2005106238 A1	19-05-2005
		ZA 200405129 A	28-06-2005
