

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 mai 2010 (14.05.2010)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/052394 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/55 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/001282

(22) Date de dépôt international :
6 novembre 2009 (06.11.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08 06225 7 novembre 2008 (07.11.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
LEREBOURS-PIGEONNIERE, Guy [FR/FR]; 28, avenue de l'Europe, F-92300 Levallois Perret (FR).
DUBOST-BRAMA, Ariane [FR/FR]; 7, rue Valentin Haüy, F-75015 Paris (FR). **FLEURINCK, Carmen** [BE/BE]; Gaversesteenweg 617, B-9820 Schelderode (BE).

(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : IVABRADINE USED AS A DIAGNOSIS AGENT IN A METHOD FOR CORONARY ANGIOGRAPHY USING MULTIPLE-CUT TOMODENSITOMETRY

(54) Titre : L'IVABRADINE POUR L'UTILISATION COMME AGENT DE DIAGNOSTIC DANS LA METHODE D'ANGIOGRAPHIE CORONAIRE PAR TOMODENSITOMETRIE MULTICOUPE

(57) Abstract : The invention relates to the use of ivabradine or 3-{3-[[[(7S)-354-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl]-(methyl)-ammo]-propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2i/-3-benzazepin-2-one, of the salts thereof for addition to a pharmaceutically acceptable acid, and of the hydrates thereof as a diagnosis agent in a method for coronary angiography using multiple-cut tomomodensitometry.

(57) Abrégé : Utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-354-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl]-(méthyl)-ammo]-propyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2i/-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomomodensitométrie multicoupe.

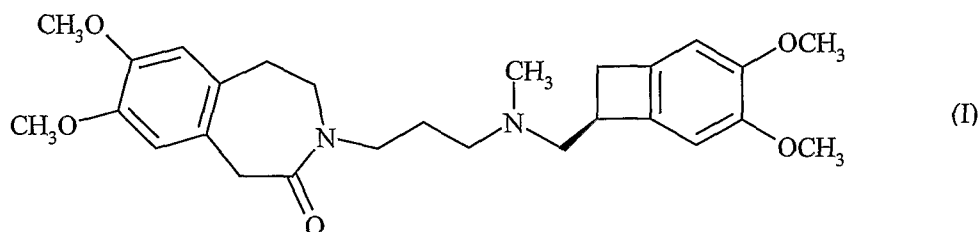


WO 2010/052394 A1

1

L'IVABRADINE POUR L'UTILISATION COMME AGENT DE DIAGNOSTIC DANS LA METHODE D'ANGIOGRAPHIE CORONAIRE PAR TOMODENSITOMETRIE MULTICOUBE

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, comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.

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.

Ils réduisent de façon directe et sélective l'activité pacemaker cardiaque, ce qui leur confère des propriétés chronotropes négatives (réduction de la fréquence cardiaque), sans affecter la pression artérielle, ce qui permet de les envisager dans le traitement, la prévention et l'amélioration du pronostic de différentes maladies cardio-vasculaires liées à
15 l'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde 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.

- 2 -

La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine et ses sels d'addition, plus particulièrement son chlorhydrate, possédaient des propriétés intéressantes permettant leur utilisation comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.

- 5 L'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe, ou MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), encore appelée MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), est une technique rapide et non invasive permettant d'examiner les artères coronaires et de détecter par imagerie une maladie coronarienne, notamment le rétrécissement (sténose) ou l'obstruction des
- 10 coronaires, ainsi que d'évaluer l'anatomie et la perméabilité des vaisseaux, et de caractériser les plaques athéromateuses au niveau tissulaire. Cette méthode évite le recours à la technique classique d'angiographie par cathétérisme cardiaque, qui, de par son caractère invasif, comporte des risques.

- Dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe, un produit
- 15 de contraste iodé est injecté au patient pour opacifier la lumière des coronaires. L'acquisition des images se fait ensuite par radiation aux rayons X à l'aide d'un scanner multi-barrettes (c'est-à-dire multi-détecteurs).

- Les artères coronaires sont des vaisseaux de petit calibre, tortueux et en mouvement rapide, donc difficiles à imager. Par conséquent, une résolution élevée à la fois spatiale et
- 20 temporelle est requise pour les analyser correctement. Elle est d'autant meilleure que le nombre de barrettes est élevé.

Le scanner multi-barrettes a en général de 4 à 64 détecteurs. Les scanners les plus récents sont munis de 64 détecteurs, et parfois d'une double source de rayons X, qui augmente la capacité de résolution temporelle de la technique.

- 25 D'autre part, en raison des artéfacts de mouvements, la qualité des images est affectée par une fréquence cardiaque élevée.

- 3 -

La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine était capable de baisser la fréquence cardiaque de façon précoce. Cette propriété permet d'envisager l'utilisation de l'ivabradine chez les patients ayant une fréquence cardiaque élevée soumis à une angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe pour améliorer la qualité des images obtenues. De plus, une réduction de l'irradiation pourrait être envisagée par la réduction de la fréquence cardiaque.

Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et des hydrates desdits sels, pour l'obtention de compositions utiles comme agents de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.

Les compositions sont sous une forme convenant à une administration par voie orale ou intraveineuse, préférentiellement par voie intraveineuse.

La posologie utile varie selon la fréquence cardiaque au repos de la personne à examiner et s'échelonne de 2 à 20 mg par administration.

L'administration par voie intraveineuse est effectuée en un bolus ou par perfusion.

Par bolus, on entend une administration rapide, d'une durée préférentiellement inférieure à 30 secondes.

Les compositions convenant pour une administration par voie intraveineuse peuvent être sous forme de solution injectable ou de lyophilisat à dissoudre dans un solvant avant administration.

La solution injectable est préférentiellement une solution saline.

La concentration d'ivabradine base dans la solution injectable est préférentiellement comprise entre 1 et 5 mg/ml.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la solution injectable est préférentiellement compris entre 0.1% et 0.5% en poids.

- 4 -

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans le lyophilisat est préférentiellement compris entre 10% et 50% en poids.

Les compositions convenant pour une administration par voie orale contiennent, outre l'ivabradine, un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un des hydrates de l'un desdits sels d'addition, 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 tragacanthé, 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.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la composition pour administration par voie orale est préférentiellement compris entre 3% et 50% en poids.

EXEMPLE 1 : Etude clinique. Effet d'une administration i.v. du chlorhydrate d'ivabradine sur la fréquence cardiaque chez le volontaire sain.

La fréquence cardiaque au repos (en position allongée) est mesurée à T0. Les sujets reçoivent ensuite un bolus i.v. d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 16 mg d'ivabradine base (groupe traité, n=8) ou de placebo (groupe témoin, n=2).

La fréquence cardiaque au repos (en position allongée) est mesurée à nouveau à T0 + 30 min.

Résultats :

Chez les sujets traités par l'ivabradine, la fréquence cardiaque est inférieure de 16% par rapport à la fréquence cardiaque du groupe témoin.

EXEMPLE 2 : Etude clinique. Effet d'une administration i.v. du chlorhydrate d'ivabradine sur la fréquence cardiaque chez le patient soumis à une angiographie coronaire par tomодensitométrie multicoupe.

Les patients sélectionnés pour cette étude ont une fréquence cardiaque au repos égal ou supérieure à 70 bpm.

La fréquence cardiaque au repos du patient est mesurée à T0.

Les patients ayant une fréquence cardiaque comprise entre 70 bpm et 79 bpm reçoivent un bolus iv d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 10 mg d'ivabradine base (groupe traité) ou de placebo (groupe témoin).

Les patients ayant une fréquence cardiaque égale ou supérieure à 80 bpm reçoivent un bolus iv d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 15 mg d'ivabradine base (groupe traité) ou de placebo (groupe témoin).

La fréquence cardiaque au repos est mesurée en continu après l'injection du bolus.

Dès que la fréquence cardiaque est inférieure à 65 bpm, le patient est soumis à l'angiographie coronaire.

Un produit de contraste est injecté au patient. L'acquisition des images se fait ensuite par radiation aux rayons X à l'aide d'un scanner multi-barrettes possédant au moins 64 détecteurs.

EXEMPLE 3 : Solution injectable dosée à 10 mg/5 ml :

Formule de préparation pour 1000 ampoules dosées à 10 mg d'ivabradine base:

Chlorhydrate d'ivabradine	10.78 g
Chlorure de sodium	45 g
Eau injectable	5 l

- 6 -

Les composants sont mélangés et la solution résultante répartie en 1000 ampoules d'une contenance de 10 ml chacune.

EXEMPLE 4 : Solution injectable dosée à 15 mg/7.5 ml :

Formule de préparation pour 1000 ampoules dosées à 15 mg d'ivabradine base:

5	Chlorhydrate d'ivabradine	16.17 g
	Chlorure de sodium	67.5 g
	Eau injectable	7.5 l

Les composants sont mélangés, la solution résultante répartie en 1000 ampoules d'une contenance de 10 ml chacune.

10 **EXEMPLE 5 : Lyophilisat pour administration par voie intraveineuse**

Les composants de l'Exemple 2 sont mélangés, la solution résultante est répartie en 1000 ampoules d'une contenance de 10 ml chacune, qui sont ensuite lyophilisées.

EXEMPLE 6 : Composition pour administration par voie orale

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

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

- 7 -

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-2*H*-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou des hydrates desdits sels, pour la fabrication d'une composition utile comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.
- 2-** Composition 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-2*H*-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou des hydrates desdits sels, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.
- 3-** Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle convient pour une administration par voie intraveineuse.
- 4-** Composition selon la revendication 3, sous forme de solution injectable.
- 5-** Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle convient pour une administration par voie orale.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/001282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/55 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MANZ M ET AL: "A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF IVABRADINE, A NOVEL IF INHIBITOR, LOWERS HEART RATE BUT DOES NOT DEPRESS LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULARR DYSFUNCTION" CARDIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 100, no. 3, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 149-155, XP009059994 ISSN: 0008-6312 page 149, column 2, paragraph 2 page 150, column 1, paragraph 1 page 150, column 2, paragraph 2 abstract ----- --/--	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 janvier 2010

Date of mailing of the international search report

14/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bliem, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/001282

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"IVABRADINE HYDROCHLORIDE ANTIANGINAL HCN (LF CURRENT) BLOCKER" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, no. 7, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 652-658, XP009052804 ISSN: 0377-8282 abstract page 656, column 2	1-5
Y	EP 1 695 965 A (SERVIER LAB [FR]) 30 August 2006 (2006-08-30) paragraphs [0001], [0002], [0009]	1-5
Y	EP 1 944 031 A (SERVIER LAB [FR]) 16 July 2008 (2008-07-16) paragraphs [0001], [0002], [0014]	1-5
Y	PANNU H K ET AL: "[beta]-blockers for cardiac CT: A primer for the radiologist" AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 200606 US, vol. 186, no. 6 SUPPL. A, June 2006 (2006-06), pages S341-S345, XP002531243 ISSN: 0361-803X the whole document	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/001282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1695965	A	30-08-2006	AP 1907 A	31-10-2008
			AR 053147 A1	25-04-2007
			AT 407926 T	15-09-2008
			BR PI0600623 A	24-10-2006
			CA 2537414 A1	28-08-2006
			CN 1827600 A	06-09-2006
			CO 5770096 A1	29-06-2007
			DK 1695965 T3	15-12-2008
			EC SP066373 A	17-10-2006
			EC SP066375 A	16-11-2006
			ES 2313581 T3	01-03-2009
			FR 2882553 A1	01-09-2006
			WO 2006092493 A1	08-09-2006
			HR 20080520 T3	31-01-2009
			JP 2006241154 A	14-09-2006
			KR 20060095501 A	31-08-2006
			NZ 545576 A	26-01-2007
			PT 1695965 E	08-10-2008
			SG 125228 A1	29-09-2006
			SI 1695965 T1	28-02-2009
			UA 80904 C2	12-11-2007
			US 2008161285 A1	03-07-2008
			US 2006194962 A1	31-08-2006
			UY 29405 A1	31-07-2006
			ZA 200601762 A	25-04-2007
EP 1944031	A	16-07-2008	AR 064832 A1	29-04-2009
			AU 2008200123 A1	31-07-2008
			CA 2617363 A1	11-07-2008
			CN 101480398 A	15-07-2009
			EA 200800022 A2	29-08-2008
			FR 2911279 A1	18-07-2008
			WO 2008099091 A2	21-08-2008
			JP 2008169213 A	24-07-2008
			KR 20080066613 A	16-07-2008
			NZ 564997 A	25-09-2009
			SG 144832 A1	28-08-2008
			US 2008200450 A1	21-08-2008
			ZA 200800358 A	26-11-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/001282

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/55 A61K49/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	MANZ M ET AL: "A SINGLE INTRAVENOUS DOSE OF IVABRADINE, A NOVEL IF INHIBITOR, LOWERS HEART RATE BUT DOES NOT DEPRESS LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULARR DYSFUNCTION" CARDIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 100, no. 3, 1 novembre 2003 (2003-11-01), pages 149-155, XP009059994 ISSN: 0008-6312 page 149, colonne 2, alinéa 2 page 150, colonne 1, alinéa 1 page 150, colonne 2, alinéa 2 abrégé ----- -/--	1-5

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 janvier 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/01/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bliem, Barbara

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/001282

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	"IVABRADINE HYDROCHLORIDE ANTIANGINAL HCN (LF CURRENT) BLOCKER" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, no. 7, 1 janvier 2003 (2003-01-01), pages 652-658, XP009052804 ISSN: 0377-8282 abrégé page 656, colonne 2 -----	1-5 —
Y	EP 1 695 965 A (SERVIER LAB [FR]) 30 août 2006 (2006-08-30) alinéas [0001], [0002], [0009] -----	1-5
Y	EP 1 944 031 A (SERVIER LAB [FR]) 16 juillet 2008 (2008-07-16) alinéas [0001], [0002], [0014] -----	1-5
Y	PANNU H K ET AL: "[beta]-blockers for cardiac CT: A primer for the radiologist" AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 200606 US, vol. 186, no. 6 SUPPL. A, juin 2006 (2006-06), pages S341-S345, XP002531243 ISSN: 0361-803X le document en entier -----	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/001282

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	AP 1907 A	31-10-2008
			AR 053147 A1	25-04-2007
			AT 407926 T	15-09-2008
			BR PI0600623 A	24-10-2006
			CA 2537414 A1	28-08-2006
			CN 1827600 A	06-09-2006
			CO 5770096 A1	29-06-2007
			DK 1695965 T3	15-12-2008
			EC SP066373 A	17-10-2006
			EC SP066375 A	16-11-2006
			ES 2313581 T3	01-03-2009
			FR 2882553 A1	01-09-2006
			WO 2006092493 A1	08-09-2006
			HR 20080520 T3	31-01-2009
			JP 2006241154 A	14-09-2006
			KR 20060095501 A	31-08-2006
			NZ 545576 A	26-01-2007
			PT 1695965 E	08-10-2008
			SG 125228 A1	29-09-2006
			SI 1695965 T1	28-02-2009
			UA 80904 C2	12-11-2007
			US 2008161285 A1	03-07-2008
			US 2006194962 A1	31-08-2006
			UY 29405 A1	31-07-2006
			ZA 200601762 A	25-04-2007
EP 1944031	A	16-07-2008	AR 064832 A1	29-04-2009
			AU 2008200123 A1	31-07-2008
			CA 2617363 A1	11-07-2008
			CN 101480398 A	15-07-2009
			EA 200800022 A2	29-08-2008
			FR 2911279 A1	18-07-2008
			WO 2008099091 A2	21-08-2008
			JP 2008169213 A	24-07-2008
			KR 20080066613 A	16-07-2008
			NZ 564997 A	25-09-2009
			SG 144832 A1	28-08-2008
			US 2008200450 A1	21-08-2008
			ZA 200800358 A	26-11-2008