

OP/



RG

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-154615

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154615-00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:02:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

[Signature]

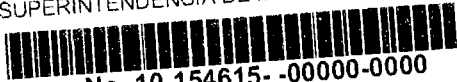
(FORMA P-10)

10-01-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154615- -00000-0000

Fecha. 2010-12-09 11:02:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C.☒ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número 35.456.344 T.P 23.555	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Christophe GAUDIN c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 2. Nacéra HAMDANI c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 3. Davide RADZIK c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 4. Martín VAN EICKELS c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patent Department, 65926 Frankfurt, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2009/006089</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/150534 A1</u> Fecha: <u>8 de junio de 2009</u> Fecha: <u>17 de diciembre de 2009</u>			
6 Título (54) <u>DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSIÓN</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/343</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI☒ NO☐	<u>EP</u> <u>US</u>	<u>10 de junio de 2008</u> <u>10 de junio de 2008</u>	<u>08290532.4</u> <u>61/060,260</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>10-101,640</u> Fecha: <u>30 de noviembre de 2010</u>			

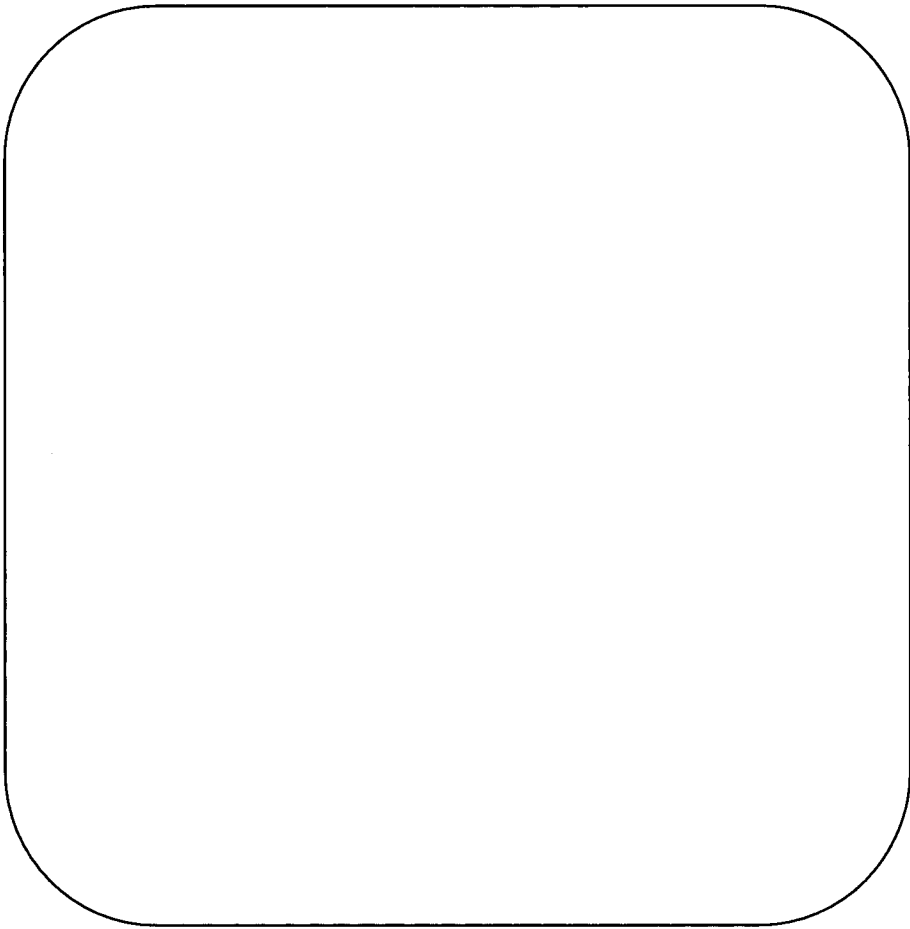
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/150534 A1

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 11 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 16

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 26/Julio/2010

3870

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.982-NO. 129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO
NOTARIA



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

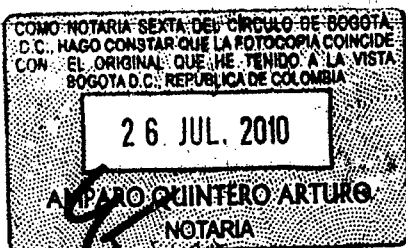
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

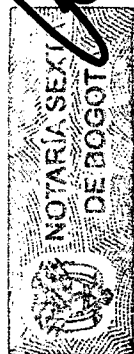
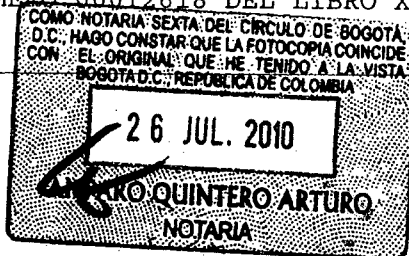
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

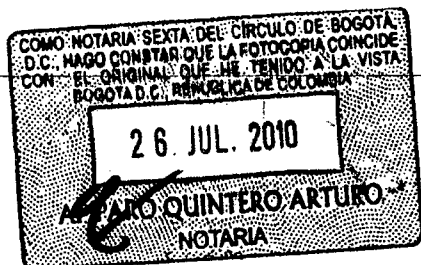
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

8

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *
* * *

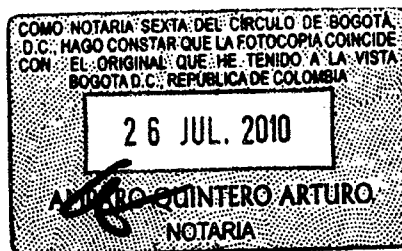
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D.



CABELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

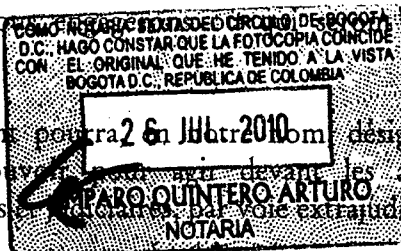
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions être engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciales, par voie extrajudiciaire et



demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

égatement dans des procès en notre nom, en tant que demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé
aujourd'hui le

28 Mai 2010

en/à Paris

por/par

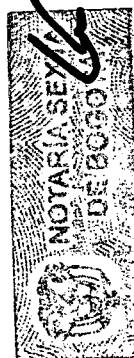
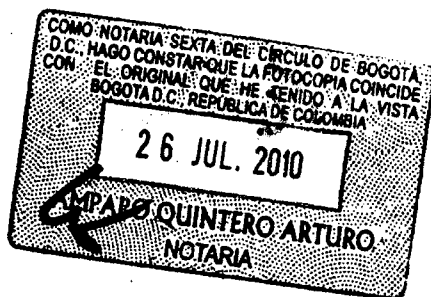
Firma/Signature

Josiane MERLIER

Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^{re} POHHERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris

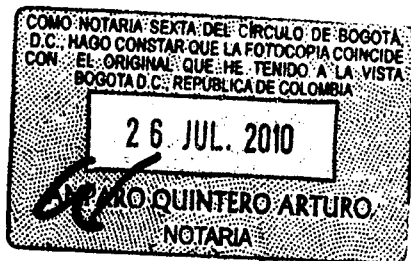
6. le. 08 JUN 2010

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40356

9. Sceau : Jean MARTIN
.....Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

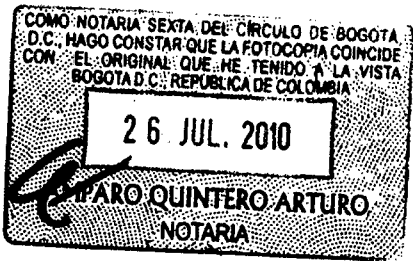
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

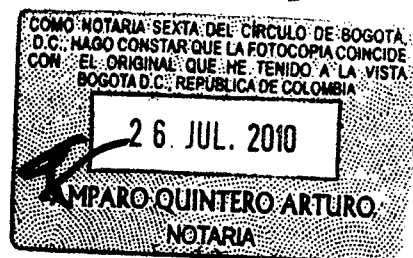
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40356**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



RESECCION
071111

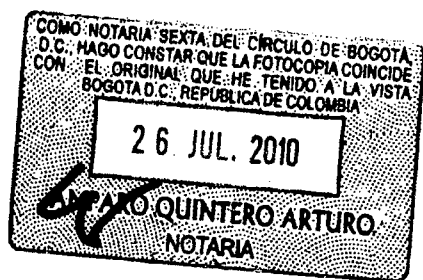
025547

Helena Uribe
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DE RENOVACION
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

200 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.



oco 13



ATTESTATION NOTARIEE
Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :
CERTIFIÉ :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

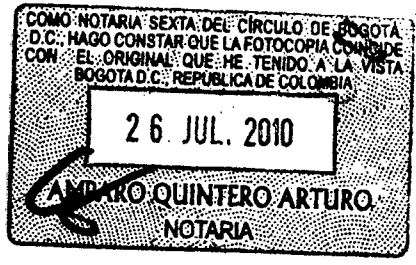
174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

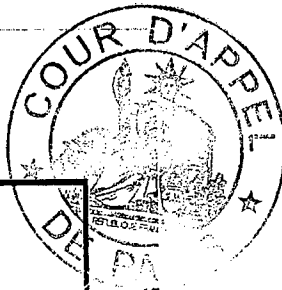
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^e POMMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

6. le.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40355 Hank

9. Sceau : Jean MARTIN
"AVOCAT GÉNÉRAL"

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

14

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMETNE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

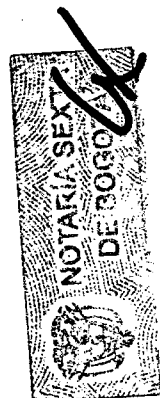
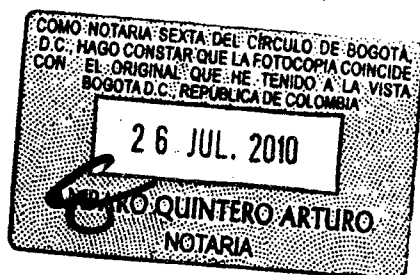
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Heve



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

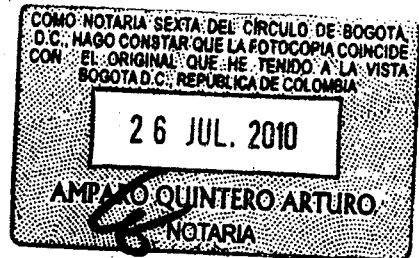
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES
DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

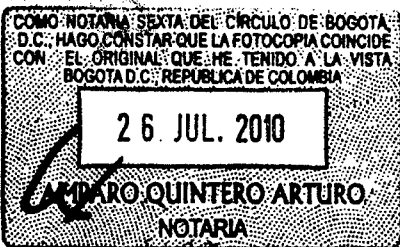
HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



025549
Helena Uribe
CUYA FIRMA ATARCE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

7 700044 125990

3



AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO

Adriana Zapata Giraldo
ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

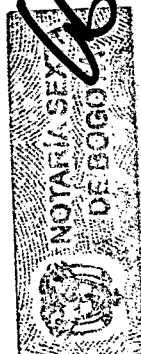
TEL. 2112348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y DECIMA SEXTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA
ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE
2010. QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 12 HOJAS
RUBRICADAS EN SUS MARGENES CONFORME A LA LEY.

BOGOTA D.C. NOVIEMBRE 24 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA.

mg 7

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2008/054, and entitled

USE OF DRONEDARONE FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT INTENDED FOR THE PREVENTION OF CARDIOVERSION

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

EP Priority Application Filing Date: June 10, 2008
EP Priority Application No.: 08290532.4

US Priority Application Filing Date: June 10, 2008
US Priority Application No.: 61/060,260

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Chilly Mazarin, France on this 20 day of May, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: GAUDIN Christophe
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

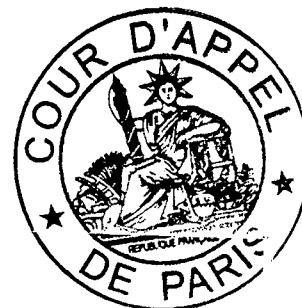
M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

Witnessed by:

Sandrine WANG



Wang



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... Me BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

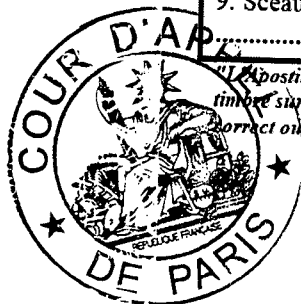
5. à Paris

6. le... 09 SEP. 2010

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n°... 69069 1448

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

18

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: HAMDANI Nacéra
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

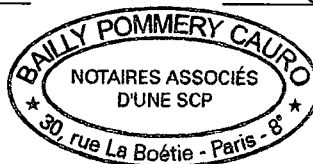
Signature: _____
Inventor's Name: RADZIK Davide
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: VAN EICKELS Martin
Residential Address: c/o sanofi-aventis Deutschland GmbH,
65926 FRANKFURT, GERMANY

Witnessed by:



19

Signed at Chilly-Mazarin on this 21 day of May, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: HAMDANI Nacéra
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Cécile Carlier-Bloch
Lionel BASCH

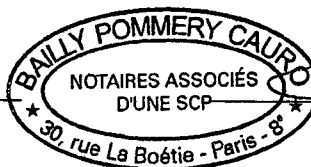
Signed at Chilly Mazarin on this 21 day of May, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: RADZIK Davide
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Christophe CAUBIN,
Davide RADZIK et Madame Nacéra HAMDANI,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Witnessed by:

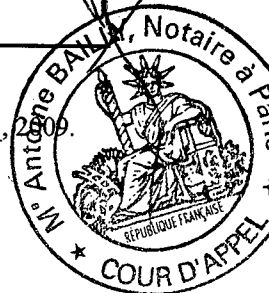
Corinne Jourdain
Cécile Carlier-Bloch



Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: VAN EICKELS Martin
Residential Address: c/o sanofi-aventis Deutschland GmbH,
65926 FRANKFURT, GERMANY

Witnessed by:



TRADUCCION OFICIAL 317/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR
EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

SANOFI-AVENTIS REF NO. US 2008/054

CESIÓN Y CONVENIO

A cambio del valor recibido y con la intención de hacerlo
legalmente obligatorio, nosotros, los abajo firmantes,
inventores conjuntos (cedentes) vendemos, cedemos y
transferimos a SANOFI-AVENTIS (cesionario), 174 Avenue de
France, Paris, 75013, Francia y sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, todo el derecho, título e interés
sobre mi/nuestro invento y cualesquiera mejoras sobre el
mismo en todos los países del mundo, en relación con la
solicitud de patente para dicho invento, con número de
expediente asignado FR2008/054 y titulado:

**USO DE DRONEDARONE PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA
LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSIÓN**

Y sobre todas las solicitudes de patente que reivindiquen
prioridad o estén derivadas de dichas solicitudes de
prioridad:

FECHA DE RADICACIÓN DE SOLICITUD DE PRIORIDAD EP: 10 DE JUNIO
DE 2008.

SOLICITUD DE PRIORIDAD EP NO. 08290532.4

FECHA DE RADICACIÓN DE SOLICITUD DE PRIORIDAD US: 10 DE JUNIO
DE 2008.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

21

SOLICITUD DE PRIORIDAD US NO. 61/060,260

Y todos los derechos y privilegios, incluyendo los beneficios de acuerdo con la convención internacional para la protección de la propiedad industrial, que incluyen el derecho a reivindicar prioridad con base en dicha solicitud estadounidense, y bajo cualquier patente que pueda expedirse sobre ella, y todo el derecho, título e interés sobre toda solicitud de patente presentada o que vaya a presentarse sobre dicho invento en cualquier otro país u organización patentaria, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, reavivaciones, y cualquier solicitud sustitutiva de dichas solicitudes estadounidenses, y sobre cualquier patente que pueda expedirse sobre ellas, y cualquier segunda publicación y ampliación y derechos de exclusividad gubernamental sobre la misma.

Yo, nosotros, autorizamos que cuando se solicite, sin cargo para dicho cesionario pero por su cuenta, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para obtener y mantener patentes para dicho invento en cualquier país y para otorgar título sobre el mismo a dicho sucesor, cesionario, representante legal o nominatario.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidos se encuentran libres de cualquier gravamen y que poseemos completo derecho a transferir los mismos tal como aquí se expresa.

Eduardo Calado N
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

22

FIRMADO en Chilly, M, Francia hoy 20 de mayo de 2009.

Firmado: GAUDIN, CHRISTOPHE

Nombre del inventor: GAUDIN, CHRISTOPHE

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes, 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA

ATESTIGUADO POR L WANG.

SELLO: BAILLY POMMERY CAURO, NOTARIOS ASOCIADOS

30, rue La Boétie, Paris.

Firma : ILEGIBLE

NOMBRE DEL INVENTOR : VAN EICKELS MARTIN

Firma: ilegible. Nombre del inventor: VAN EICKELS, MARTIN

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis Deutschland GmbH
(Alemania) 65926 Frankfurt, Alemania

Firma ilegible de testigo.

SELLO: BAILLY POMMERY CAURO, NOTARIOS ASOCIADOS

30, rue La Boétie, Paris

Firmado en Chilly- M. el 21 de mayo de 2009

Firma ilegible

Nombre del inventor: HAMDANI, Nacéra

Dirección residencial:

c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes, 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA

Firmas ilegibles de dos testigos

Firmado en Chilly M. hoy 21 de mayo de 2009

Firma ilegible

Nombre del inventor: RADZIK, Davide

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

23

c/o sanofi-aventis, Departamento de Patentes, 174 avenue de
France, 75013 PARIS, FRANCIA

Firma ilegible de dos testigos

Sello: BAILLY POMMERY CAURO, NOTARIOS ASOCIADOS, 30, RUE LA
BOÉTIE PARIS 8e

APOSTILLE NO. 69049

COLO-14775-841-156-4

2 horas, 596 palabras

ECN\ECN\ID-181174\WPCL002G

Bogotá, 27 de octubre de 2010.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1970

2010 OCT 28 A 9:21
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

036467
COPIA FIRMADA A PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

24

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 December 2009 (17.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/150534 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/343 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2009/006089

(22) International Filing Date:
8 June 2009 (08.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08290532.4 10 June 2008 (10.06.2008) EP
61/060,260 10 June 2008 (10.06.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GAUDIN,
Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
HAMDANI, Nacéra [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). RADZIK, Davide [IT/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). VAN EICKELS [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE).

(74) Agent: BOURON, Estelle; Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))



WO 2009/150534 A1

(54) Title: DRONEDARONE FOR THE PREVENTION OF CARDIOVERSION

(57) Abstract: Use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of cardioversion.

25

DRONEDARONE FOR THE PREVENTION OF CARDIOVERSION

5

The instant invention relates to the use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of cardioversion especially electrical cardioversion.

10 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofuranne or dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts are described in European patent EP 0 471 609 B1.

Dronedarone is a multi-channel blocker that affects calcium, potassium and sodium channels and has anti-adrenergic properties.

15 Dronedarone is an anti-arrhythmic agent for the treatment of patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

Electrical therapy has been used to treat a variety of conditions since the 18th century and has led to the development of trans-thoracic direct current electrical
20 cardioversion. It is now the treatment of choice for many cardiac arrhythmias.

Trans-thoracic electrical cardioversion has become the standard method for terminating AF since Lown first described it in 1962 (Lown B, Amarasingham R, Neuman J, et al; New method for treating cardiac arrhythmias; Use of synchronized
25 capacitor discharge. JAMA 182: 548- 555, 1962). Since then, this technique has been widely used and shown too effective. Research over the last decade has resulted in a better understanding of the mechanisms of defibrillation, the development of new technologies and energy waveforms, and novel optimization strategies to improve efficacy rates, patient safety, and success in refractory cases.

30

Electrical transthoracic cardioversion terminates arrhythmia by the delivery of a synchronized shock applied on the patient's chest via two paddles, it depolarizes the tissue involved in a reentrant circuit responsible for the arrhythmia. Depolarization of all involved excitable tissue of the circuit makes the tissue refractory, which is no longer
35 able to propagate or sustain reentry.

26

According to the "Critical Mass Hypothesis" high defibrillation energy levels can eliminate fibrillatory activity. This theory hypothesizes that; atrial or ventricular fibrillation is sustained by a certain amount of myocardium and terminated when the
5 entire myocardium is uniformly depolarized (Zipes DP, Fischer J, King RM: Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. Am J Cardiol 36:37- 44, 1975).

The success of electrical cardioversion for the treatment of atrial fibrillation can
10 be as high as 87%, it depends on the patient's conditions in particular the duration of the atrial fibrillation episode as well as on intervention modalities. The position of the paddles used to apply the shock is particularly important, the anterior-lateral position with one paddle over the cardiac apex and one right infra-clavicular is the most effective (Botto GL, Politi A, Bonini W, et al: External cardioversion of atrial fibrillation:
15 Role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. Heart 82:726-730, 1999).

Although effective the electrical cardioversion procedure can lead to sometimes severe complications in particular thromboembolic events such as stroke and
20 lifethreatening cardiac arrhythmias.

Thromboembolic complications were reported in 1-7% of patients in particular in the absence of adequate anticoagulation (Bjerkelund CJ, Orning OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of
25 atrial fibrillation. Am J Cardiol 23:208-216, 1969), (Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 19:851- 855, 1992).

Various arrhythmias may arise after cardioversion of atrial fibrillation, especially
30 ventricular and supraventricular premature beats, bradycardia, and short periods of sinus arrest (Rabbino MD, et al: Complications and limitations of direct current countershock. JAMA 190:417- 420, 1964). Electrolyte imbalances or treatment with digitalis may precipitate other dangerous arrhythmias, such as ventricular tachycardia and fibrillation (Lown B, Likoff W, Dreifus LS: Cardioversion and digitalis drugs:
35 Changed threshold to electric shock in digitalized animals. Circ Res 17:519- 531,

1965), (Aberg H, Cullhed I: Direct current countershock complications. Acta Med Scand 183:415- 421, 1968).

Skin burns are also a frequent complication of electrical cardioversion (Pagan-
5 Carlo, Stone MS, Kerber RE: Nature and determinants of skin burns after transthoracic cardioversion. Am J Cardiol 79:689- 691, 1997).

Myocardial injury can also occur during electrical cardioversion (Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, et al: Delayed improvement in exercise capacity after
10 cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Br Heart J 59:572-577, 1988), (Patton JN, Allen JD, Pantridge JF: The effects of shock energy, propranolol, and verapamil on cardiac damage caused by transthoracic countercheck. Circulation 69:357-368, 1984).

Furthermore electrical cardioversion is done under general anesthesia which by
15 itself can lead to complications.

In conclusion electrical cardioversion is commonly used for the treatment of atrial fibrillation. Although a highly successful therapy, it often needs to be repeated because of atrial fibrillation recurrences which can occur at any time. Each electrical
20 cardioversion procedure carries a risk of complications which can be severe such as stroke or lifethreatening cardiac arrhythmias.

For these reasons an agent which would decrease the need for electrical cardioversion would be of great benefit to atrial fibrillation patients.

25

The Inventors have now found that dronedarone decrease the need for cardioversion especially electrical cardioversion.

The subject of the instant invention is the use of dronedarone or one of its
30 pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for use in the prevention of cardioversion in patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

More precisely, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for use in the

prevention of electrical cardioversion in patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

More precisely, the invention relates to the use of dronedarone or one of its
5 pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for use in the prevention of about 32% of cardioversion in patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

The percentage above corresponds to an average.
10

“Prevention of about 32%” means that a patient treated with dronedarone has a 32% lower risk of having a cardioversion compared to a patient not treated with dronedarone.

15 Among the pharmaceutically acceptable salts of dronedarone, mention may be made of the hydrochloride.

It will also be specified that the expression "having a history of atrial fibrillation or atrial flutter", "with a history of or a current atrial fibrillation or flutter" or "with a recent
20 history of or a current atrial fibrillation or flutter" or "with paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" or "with a history of, or a current paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" or "with a recent history of, or a current paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" means a patient who, in the past, has presented one or more
25 atrial flutter at the time the dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof is used. More particularly, this expression means patients with documentation of having been in both atrial fibrillation or flutter and sinus rhythm within the last 6 months preceding the start of treatment. Patients could be either in sinus rhythm, or in atrial fibrillation or flutter at the time the dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt
30 thereof is initiated.

Among the patients having a history of atrial fibrillation or atrial flutter, mention may also be made of patients also exhibiting at least one of the following risk factors:
35 - age notably equal to or above 70, or even above 75,
- hypertension,

- diabetes,
- history of cerebral stroke or of systemic embolism,
- left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by echocardiography,
- 5 - left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography.

Among patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter, mention may also be made of patients having additional risk factors corresponding to at least one of the
10 following diseases:

- hypertension,
- structural heart disease,
- tachycardia,
- coronary heart disease,
- 15 - non-rheumatic valvular heart disease,
- ischemic dilated cardiomyopathy,
- a history of ablation for AF/AFL for example catheter ablation or surgical ablation,
- supra-ventricular tachycardia other than AF/AFL,
- 20 - history of cardiac valve surgery,
- non-ischemic dilated cardiomyopathy,
- hypertrophic cardiomyopathy,
- rheumatic valvular heart disease,
- sustained ventricular tachycardia,
- 25 - congenital heart disease,
- a history of ablation for other reason than AF/AFL for example catheter ablation,
- ventricular fibrillation,

and/or at least a cardiac device chosen among:

- 30 - a pacemaker,
- an implanted cardioverter defibrillator.

Another object of the invention is a pharmaceutical composition which comprises, as active principle, dronedarone and pharmaceutically acceptable salts
35 thereof according to the present invention. This pharmaceutical composition comprises

30

an effective dose of at least dronedarone, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Said excipients are chosen according to the pharmaceutical form and the administration route desired, among usual excipients
5 known to one of skill in the art.

In the pharmaceutical compositions according to the invention for the oral, sublingual, sub-cutaneous, intramuscular, intra-venous, topical, local, intratracheal, intranasal, transdermal or rectal administration, dronedarone or its salt, solvate or
10 hydrate, can be administered as a unitary dosage form, in blend with usual pharmaceutical excipients, to animals and human beings for the prevention or for the treatment of pathological states mentioned above. The appropriate unitary dosage forms comprise the oral forms, such as tablets, hard or soft gelatin capsules, powders, granules and oral solutions or suspensions, the sublingual, buccal, intratracheal,
15 intraocular, intranasal forms, the forms adapted to inhalation, topical, transdermal, sub-cutaneous, intramuscular or intra-venous delivery, the rectal forms and the implants. For the topical application, the compounds of the invention may be used as creams, gels, ointments or lotions.

20 For their therapeutic use, dronedarone and pharmaceutically acceptable salts thereof are generally introduced into pharmaceutical compositions.

These pharmaceutical compositions contain an effective dose of dronedarone or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, and also at least one pharmaceutically
25 acceptable excipient.

Said excipients are chosen according to the pharmaceutical form and the administration route desired, among usual excipients known of one of skill in the art.

30 Said pharmaceutical composition may be given once or twice a day with food.

The dose of dronedarone administered per day, orally, may reach 800 mg, taken in one or more intakes, for example one or two.

More specifically, the dose of dronedarone administered may be taken with food.

More specifically, the dose of dronedarone administered per day, orally, may reach 800 mg, taken in two intakes with a meal.

The dose of dronedarone administered per day, orally may be taken at a rate of twice a day with a meal for example with the morning and the evening meal.

More specifically, the two intakes may comprise same quantity of dronedarone.

In the pharmaceutical compositions for the oral, sublingual, sub-cutaneous, intramuscular, intra-venous, topical, local, intratracheal, intranasal, transdermal or rectal administration, dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts, can be administered as a unitary dosage form, in blend with usual pharmaceutical excipients, to animals and human in diseases above mentioned.

The appropriate unitary dosage forms comprise the oral forms, such as tablets, hard or soft gelatin capsules, powders, granules and oral solutions or suspensions, the sublingual, buccal, intratracheal, intraocular, intranasal forms, by inhalation, the topical, transdermal, sub-cutaneous, intramuscular or intra-venous forms, the rectal forms and the implants. For the topical application, the compounds of the invention may be used as creams, gels, ointments or lotions.

As an example, a unitary dosage form for dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts, in the form of a tablet, can comprise the following ingredients:

Ingredients	mg
dronedarone hydrochloride (corresponding to 400 mg of base)	426
Methylhydroxypropylcellulose	21,1
Lactose monohydrate	46,55
Modified corn starch	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamer 407	40
Anhydrous colloidal silica	2,6
magnesium stearate	3,25
	650

32

Ingredients	mg
dronedarone hydrochloride (corresponding to 400 mg of base)	426
microcrystalline cellulose	65
Anhydrous colloidal silica	2,6
anhydrous lactose	42,65
Polyvinylpyrrolidone	13
Poloxamer 407	40
Macrogol 6000	57,5
magnesium stearate	3,25
	650

Ingredients	mg
dronedarone hydrochloride (corresponding to 400 mg of base)	426
microcrystalline cellulose	26
corn starch	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamer 407	40
Anhydrous colloidal silica	3,25
magnesium stearate	3,25
Lactose monohydrate	41,65
	650

Ingredients	mg
dronedarone hydrochloride (corresponding to 400 mg of base)	213
microcrystalline cellulose	13
corn starch	22,75
Polyvinylpyrrolidone	32,5
Poloxamer 407	20
Anhydrous colloidal silica	1,3
magnesium stearate	1,625
Lactose monohydrate	20,825
	650

5 For oral administration, dronedarone daily dose may reach 800 mg.

 In specific cases, higher or lower dosages may be appropriated; these dosages are comprised within the scope of the present invention. According to usual practice, the dosage suitable to each patient is determined by the physician according to the administration route, the weight, the disease, the body surface, the cardiac output and response of the patient.

10

The instant invention also relates to a method of treatment of the above mentioned disease which comprises the administration to a patient of an effective dose of at least dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts.

5

The invention is illustrated with the above data with reference to the following figure:

Figure 1 represents Kaplan Meier cumulative incidence curves from randomization to first cardioversion during the on-study period of lasting from 12 - 30 months for the individual patients.

10

Efficacy of dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts versus placebo for the prevention of cardioversion was provided via dronedarone hydrochloride during a prospective, multinational, double-blind, randomized, multi-center, placebo-controlled, parallel group trial.

15

I. Selection of patients

Patients must have a history of atrial fibrillation or atrial flutter and/or may be in normal sinus rhythm or in atrial fibrillation or flutter at the time of recruitment.

20

Recruitment of patients was conducted taking into account the following inclusion criteria:

25 Inclusion criteria:

1) One of the following risk factors had to be present:

30

- age equal to or greater than 70 years,
- hypertension (taking antihypertensives of at least two different classes),
- diabetes,
- history of cerebral stroke (transient ischemic event or completed cerebral stroke) or of systemic embolism,
- left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by echocardiography,

35

- left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

or

5

- age equal to or above 70, or even above 75, possibly combined with at least one of the risk factors below:

10

- o hypertension (taking antihypertensives of at least two different classes),
- o diabetes,
- o history of cerebral stroke (transient ischemic event or completed cerebral stroke) or of systemic embolism,
- o left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by echocardiography,

15

- o left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

20

2) availability of one electrocardiogram within the last six months, showing that the patients was or is in atrial fibrillation/flutter,

3) availability of one electrocardiogram within the last six months, showing that the patients was or is in sinus rhythm.

25

II. Duration and treatment

Study drug treatment units (placebo or dronedarone hydrochloride corresponding to 400 mg of base) were such that each patient took one tablet in the morning during or shortly after breakfast and one tablet in the evening during or shortly after dinner.

30

The treatment duration depended on the time of recruitment of each patient in the trial and could be comprised from 12 months to 30 months.

35

III. Results

Results were calculated using non-parametric Kaplan-Meier estimate.

Cox's proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio also called relative risk.

- 5 Relative risk (RR) is the ratio between the risk of having a cardioversion for patients treated with dronedarone and the risk of having a cardioversion for patients treated with placebo.

Percentage of decrease of an event is calculated as follow:

10 $x = 1 - RR.$

Results relating to cardioversion

15 From the 4628 patients included in the trial, 2301 were part of the group treated with dronedarone hydrochloride.

481 events were registered in the placebo group versus 339 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.68, i.e. a decrease of electrical cardioversion of 32% ($p < 0.001$).

20

Figure 1 shows that the effect of dronedarone occurred early and increased over time.

36

CLAIMS

1. Use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of cardioversion.

5

2. Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for use in the prevention of electrical cardioversion.

3. Use according to claim 1 or for the preparation of a medicament for use in the prevention of about 32% of cardioversion.

10

4. Use according to claim 1, 2 or 3, characterized in that the patients have a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

15

5. Use according to one of the previous claims, characterized in that the patients have at least one of the following risk factors :

- age notably equal to or above 70, or even above 75,
- hypertension,
- diabete,
- prior cerebrovascular accident or systemic embolism,
- left atrium diameter greater that or equal to 50 mm by echocardiography,
- left ventricular ejection fraction less than 40% by 2D-echocardiography.

20

6. Use according to one of the previous claims, characterized in that the patients have additional risk factors corresponding to at least one of the following diseases:

25

- hypertension,
- structural heart disease,
- tachycardia,
- coronary heart disease,
- non-rheumatic valvular heart disease,
- ischemic dilated cardiomyopathy,
- ablation for AF/AFL,
- supra-ventricular tachycardia other than AF/AFL,
- history of cardiac valve surgery,
- non-ischemic dilated cardiomyopathy,

30

35

37

- 5
- hypertrophic cardiomyopathy,
 - rheumatic valvular heart disease,
 - sustained ventricular tachycardia,
 - congenital heart disease,
 - ablation for other reason than AF/AFL,
 - ventricular fibrillation,

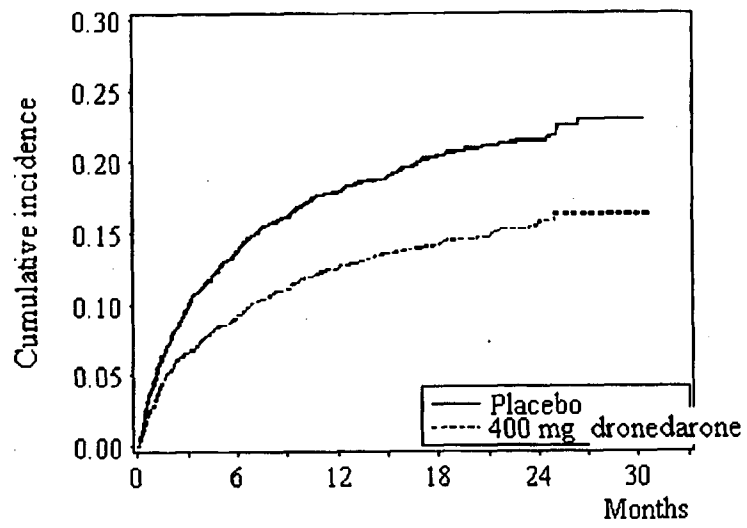
and/or at least a cardiac device chosen among:

- 10
- a pacemaker,
 - an implanted cardioverter defibrillator.

7. Use according to one of the preceding claims, characterized in that, for oral administration, dronedarone daily dose may reach 800 mg.

38

FIGURE 1



DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSIÓN

La presente invención se refiere al uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión, en particular la cardioversión eléctrica.

5 El 2-n-Butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano, o dronedarona, y sus sales aceptables, farmacéuticamente se describen en la Patente Europea EP 0 471 609 B1.

La dronedarona es un bloqueante multicanal que ejerce influencia sobre los canales de calcio, potasio y sodio y tiene propiedades anti-adrenérgicas.

10 La dronedarona es un agente anti-arrítmico para el tratamiento de pacientes con un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Se ha usado la terapia eléctrica para tratar una variedad de afecciones desde el siglo 18 y ha conducido al desarrollo de la cardioversión eléctrica de corriente directa trans-torácica. Ahora es el tratamiento de elección para muchas arritmias
15 cardíacas.

La cardioversión eléctrica trans-torácica se ha convertido en el método estándar para la AF terminal desde que Lown la describiese por vez primera en 1962 (Lown B, Amarasingham R, Neuman J, et al: New method for treating cardiac arrhythmias; Use of synchronized capacitor discharge. JAMA 182: 548- 555, 1962).
20 Desde entonces, esta técnica se ha usado mucho y ha mostrado ser efectiva. Las investigaciones durante la década pasada han dado como resultado un mejor entendimiento de los mecanismos de desfibrilación, el desarrollo de nuevas tecnologías y ondas de energía, y nuevas estrategias de optimización para mejorar los índices de eficacia, la seguridad del paciente, y en éxito en los casos refractarios.

25 La cardioversión eléctrica transtorácica termina en arritmia mediante la aplicación de una descarga sincronizada aplicada en el pecho del paciente a través de dos palas, despolarizando el tejido implicado en un circuito reentrante responsable de la arritmia. La despolarización de todo el tejido excitable implicado del circuito hace que el tejido sea refractario, lo que hace que ya no sea capaz de propagarse o
30 mantener la reentrada.

De acuerdo con la "Hipótesis de la Masa Crítica" los niveles elevados de desfibrilación pueden eliminar la actividad fibrilatoria. Esta teoría establece la siguiente hipótesis; la

fibrilación auricular o ventricular se sostiene mediante una cierta cantidad de miocardio y termina cuando el miocardio completo se despolariza uniformemente (Zipes DP, Fischer J, King RM: Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. Am J Cardiol 36:37- 44, 1975).

- 5 El éxito de la cardioversión eléctrica en el tratamiento de la fibrilación auricular puede ser de hasta el 87%, dependiendo de las condiciones del paciente, en particular de la duración del episodio de fibrilación auricular, así como de las modalidades de intervención. La posición de las palas usadas para aplicar la descarga es particularmente importante, siendo la más efectiva la posición anterior-lateral, con una
10 pala sobre el ápice cardíaco y la infra-clavicular derecha (Botto GL, Politi A, Bonini W, et al: External cardioversion of atrial fibrillation: Role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. Heart 82:726- 730, 1999).

- A pesar de que el procedimiento de cardioversión eléctrica es efectivo, a veces puede conducir a complicaciones severas, en particular sucesos tromboembólicos
15 tales como ictus y arritmias cardíacas con peligro para la vida.

- Las complicaciones tromboembólicas se detectaron en 1-7% de los pacientes, en particular en ausencia de anticoagulación adecuada (Bjerkelund CJ, Orning OM: The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 23:208-216, 1969), (Arnold AZ, Mick MJ,
20 Mazurek RP, et al: Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 19:851- 855, 1992).

- Pueden producirse varias arritmias después de la cardioversión de la fibrilación auricular, especialmente latidos ventriculares y supraventriculares prematuros, bradicardia, y cortos periodos de parada sinusal (Rabbino MD, et al: Complications
25 and limitations of direct current countershock. JAMA 190:417- 420, 1964). Los desequilibrios electrolíticos o el tratamiento con digital puede precipitar en otras arritmias peligrosas, tales como fibrilación y taquicardia ventricular (Lown B, Likoff W, Dreifus LS: Cardioversion and digitalis drugs: Changed threshold to electric shock in digitalized animals. Circ Res 17:519- 531, 1965), (Aberg H, Cullhed I: Direct current
30 countershock complications. Acta Med Scand 183:415- 421, 1968).

Las quemaduras en la piel también son una complicación frecuente de la cardioversión eléctrica (Pagan-Carlo, Stone MS, Kerber RE: Nature and determinants of skin burns after transthoracic cardioversion. Am J Cardiol 79:689- 691, 1997).

También puede producirse daño en el miocardio durante la cardioversión eléctrica (Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, et al: Delayed improvement in exercise capacity after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Br Heart J 59:572-577, 1988), (Patton JN, Allen JD, Pantridge JF: The effects of shock energy, propranolol, and verapamil on cardiac damage caused by transthoracic countercheck. Circulation 69:357-368, 1984).

Además, la cardioversión eléctrica se realiza bajo anestesia general, lo que de por sí puede conducir a complicaciones.

En conclusión, la cardioversión eléctrica se usa comúnmente para el tratamiento de la fibrilación auricular. A pesar de ser una terapia muy exitosa, a menudo necesita repetirse debido a las recurrencias de fibrilación auricular que se pueden producir el cualquier momento. Cada procedimiento de cardioversión eléctrica conlleva un riesgo de complicaciones que pueden ser severas, tales como ictus o arritmias cardíacas con peligro para la vida.

Por esta razones, sería de gran beneficio para los pacientes de fibrilación auricular un agente que disminuyese la necesidad de cardioversión eléctrica.

Los inventores han encontrado ahora que la dronedarona disminuye la necesidad de cardioversión, especialmente de cardioversión eléctrica.

El objeto de la presente invención es el uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Más precisamente, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión eléctrica en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Más precisamente, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de aproximadamente 32% de la cardioversión en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

El porcentaje anterior corresponde a un valor medio.

"Prevención de aproximadamente 32%" significa que un paciente tratado con dronedarona tiene un 32% menos de riesgo de tener cardioversión en comparación con un paciente no tratado con dronedarona.

Entre las sales aceptables farmacéuticamente de dronedarona, puede
5 mencionarse el hidrocloreto.

También deberá especificarse que la expresión "que tiene un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular", "con un historial de o un aleteo o fibrilación auricular actual" o "con un historial reciente de o un aleteo o fibrilación auricular actual" o "con aleteo o fibrilación auricular persistente o paroxismal" o "con un historial de, o
10 un aleteo o fibrilación auricular persistente o paroxismal actual" o "con un historial reciente de, o un aleteo o fibrilación auricular persistente o paroxismal actual" significa un paciente que, en el pasado, ha presentado uno o más episodios de aleteo o fibrilación auricular y/o que sufre de aleteo auricular o fibrilación auricular en el momento en que se usa la dronedarona o una sal de la misma farmacéuticamente
15 aceptable. Más particularmente, esta expresión significa pacientes con documentación de haber estado tanto en fibrilación o aleteo auricular y ritmo sinusal dentro de los 6 meses que preceden el comienzo del tratamiento. Los pacientes podrían estar bien en ritmo sinusal o en fibrilación o aleteo auricular en el momento en que se inicia la dronedarona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma.

20 Entre los pacientes que tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular, también pueden mencionarse los pacientes que también presentan al menos uno de los factores de riesgo siguientes:

- edad notablemente igual a o superior a 70, o incluso superior a 75
- hipertensión,
- 25 - diabetes,
- historial de ictus cerebral o embolismo sistémico,
- diámetro auricular izquierdo mayor que o igual a 50 mm medido por ecocardiografía,
- fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%, medida por
30 ecografía bidimensional.

Entre los pacientes que tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular, también pueden mencionarse los pacientes que también tienen factores de riesgo correspondientes a al menos una de las enfermedades siguientes:

- hipertensión,
- 5 - enfermedad cardíaca estructural
- taquicardia,
- enfermedad cardíaca coronaria
- enfermedad cardíaca no reumática valvular,
- cardiomiopatía dilatada isquémica,
- 10 - un historial de ablación por AF/AFL, por ejemplo ablación por catéter o ablación quirúrgica,
- taquicardia supra-ventricular distinta de AF/AFL,
- historial de cirugía de las válvulas cardíacas,
- cardiomiopatía dilatada no isquémica,
- 15 - cardiomiopatía hipertrófica,
- enfermedad cardíaca reumática valvular,
- taquicardia ventricular sostenida,
- enfermedad cardíaca congénita
- un historial de ablación por otras razones que AF/AFL, por ejemplo ablación por catéter, ablación quirúrgica,
- 20 - fibrilación ventricular,

y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:

- un estimulador cardíaco,
- un desfibrilador cardioverter implantable.

25 Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención. Esta composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de al menos dronedarona o una de sus sales de adición con una sal farmacéuticamente aceptable, o su hidrato o solvato, y al menos un

excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y la vía de administración deseada, entre excipientes usuales conocidos por un experto en la materia.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para
5 administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, la dronedarona o su sal, solvato o hidrato, puede administrarse como una forma farmacéutica unitaria, mezclada con excipientes farmacéuticos, a animales y seres humanos para la prevención o para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Las formas
10 farmacéuticas unitarias apropiadas comprenden las formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, las formas adaptadas para inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas rectales y los implantes. Para aplicación tópica, pueden
15 utilizarse los compuestos de la invención como cremas, geles, pomadas o lociones.

Para su uso terapéutico, la dronedarona y las sales aceptables farmacéuticamente de ésta se introducen generalmente en composiciones farmacéuticas.

Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de dronedarona
20 o de una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, y también al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y la vía de administración deseada, entre los excipientes habituales conocidos por un experto en la materia.

25 Dicha composición farmacéutica puede darse una o dos veces al día con comida.

La dosis de dronedarona administrada por día, oralmente, puede alcanzar 800 mg, tomados en una o más, por ejemplo una o dos.

Más específicamente, la dosis de dronedarona administrada puede tomarse
30 con los alimentos.

Más específicamente, la dosis de dronedarona administrada por día, oralmente, puede alcanzar 800 mg, tomados en dos tomas con una comida.

La dosis de dronedarona administrada por día, oralmente, puede tomarse en una proporción de dos al día con una comida por ejemplo con la comida de la mañana y de la noche.

Más específicamente, las dos tomas pueden comprender la misma cantidad de dronedarona.

En las composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intra-venosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede administrarse en forma de dosificación unitaria, en mezcla con excipientes farmacéuticos habituales, a animales o seres humanos en las enfermedades anteriormente mencionadas.

Las formas farmacéuticas unitarias apropiadas comprenden las formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas rectales y los implantes. Para aplicación tópica, pueden utilizarse los compuestos de la invención como cremas, geles, pomadas o lociones.

Como ejemplo, una forma de dosificación unitaria para dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de un comprimido, puede comprender los siguientes ingredientes:

25

Ingredientes	mg
Hidrocloruro de dronedarona (correspondiente a 400 mg de base)	426

Metilhidroxipropilcelulosa	21,1
Lactosa monohidratada	46,55
Almidón de maíz modificado	45,5
Polivinilpirrolidona	65
Poloxámero 407	40
Sílice coloidal anhidra	2,6
estearato de magnesio	3,25
	650

Ingredientes	mg
Hidrocloruro de dronedarona (correspondiente a 400 mg de base)	426
celulosa microcristalina	65
Sílice coloidal anhidra	2,6
lactosa anhidra	42,65
Polivinilpirrolidona	13
Poloxámero 407	40
Macrogol 6000	57,5
estearato de magnesio	3,25
	650

Ingredientes	mg
Hidrocloruro de dronedarona (correspondiente a 400 mg de base)	426
celulosa microcristalina	26
Almidón de maíz	45,5
Polivinilpirrolidona	65
Poloxámero 407	40
Sílice coloidal anhidra	3,25
estearato de magnesio	3,25
Lactosa monohidratada	41,65
	650
Ingredientes	mg
Hidrocloruro de dronedarona (correspondiente a 400 mg de base)	213

celulosa microcristalina	13
Almidón de maíz	22,75
Polivinilpirrolidona	32,5
Poloxámero 407	20
Sílice coloidal anhidra	1,3
estearato de magnesio	1,625
Lactosa monohidratada	20,825
	650

Para administración oral, la dosis diaria de dronedarona puede alcanzar 800 mg.

En casos específicos, pueden ser apropiadas dosificaciones mayores o menores; estas dosificaciones están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Según la práctica habitual, la dosificación adecuada para cada paciente la determina el médico según la vía de administración, el peso, la enfermedad, la superficie corporal, el rendimiento cardíaco y la respuesta del paciente.

La presente invención se refiere también a un método de tratamiento de la enfermedad anteriormente mencionada que comprende la administración a un paciente de una dosis efectiva de al menos dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se ilustra con los datos anteriores con referencia a la siguiente figura:

La Figura 1 representa las curvas de incidencia acumulativas Kaplan Meier de la aleatorización a la primera cardioversión durante el período de estudio de duración 12 - 30 meses para los pacientes individuales.

La eficacia de la dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables frente al placebo para la prevención de la cardioversión era proporcionada a través del hidrocloreuro de dronedarona durante un ensayo en grupos paralelos controlado con placebo, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, multinacional, prospectivo.

I. Selección de pacientes

Los pacientes deben tener un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular y/o pueden estar en ritmo sinusal normal o en fibrilación o aleteo auricular en el momento del reclutamiento.

El reclutamiento de pacientes se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

1) Tenía que estar presente uno de los factores de riesgo siguientes:

- edad igual o mayor que 70 años,
 - hipertensión (tomando antihipertensores de al menos dos clases diferentes),
 - diabetes,
 - historial de ictus cerebral (evento isquémico transitorio o ictus cerebral completo) o de embolismo sistémico,
 - diámetro auricular izquierdo mayor que o igual a 50 mm medido por ecocardiografía,
 - fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%, medida por ecografía bidimensional.
- o
- edad igual a o superior a 70, o incluso superior a 75, posiblemente combinada con al menos uno de los factores de riesgo siguientes:
 - o hipertensión (tomando antihipertensores de al menos dos clases diferentes),
 - o diabetes,
 - o historial de ictus cerebral (evento isquémico transitorio o ictus cerebral completo) o de embolismo sistémico,
 - o diámetro auricular izquierdo mayor que o igual a 50 mm medido por ecocardiografía,
 - o fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%, medida por ecografía bidimensional;

2) disponibilidad de un electrocardiograma dentro de los últimos seis meses, que muestre que el paciente estaba o está en fibrilación/aleteo auricular,

3) disponibilidad de un electrocardiograma dentro de los últimos seis meses, que muestre que el paciente estaba o está en ritmo sinusal.

5 II. Duración y tratamiento

Las unidades de tratamiento del fármaco de estudio (placebo o hidrocloreuro de dronedarona que corresponden a 400 mg de base) eran tales que cada paciente tomaba un comprimido por la mañana durante o poco después del desayuno y un comprimido por la tarde durante o poco después de la cena.

10 La duración del tratamiento depende del tiempo de reclutamiento de cada paciente en el ensayo y puede estar comprendido entre 12 meses y 30 meses.

III. Resultados

Los resultados se calcularon usando una estimación de Kaplan-Meier no paramétrica.

15 Se usó el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar la proporción de riesgo también llamada riesgo relativo.

El riesgo relativo (RR) es la proporción entre el riesgo de tener una cardioversión en pacientes tratados con dronedarona y el riesgo de tener una cardioversión en pacientes tratados con placebo.

20 El porcentaje de disminución de un suceso se calcula como se indica a continuación:

$$x = 1 - RR.$$

Resultados con relación a la cardioversión

Entre los 4628 pacientes incluidos en el estudio, 2301 eran parte del grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

25 Se registraron 481 sucesos en el grupo placebo frente a 339 en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado era igual a 0,68, es decir, una disminución de la cardioversión eléctrica de 32%(P=0,001).

80

12

La figura 1 muestra que el efecto de la dronedarona se producía pronto y aumentaba en el tiempo.

51

REIVINDICACIONES

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión.

5 2. Uso según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión eléctrica.

3. Uso según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de aproximadamente 32% de la cardioversión.

10 4. Uso según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por que los pacientes tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes también tienen al menos uno de los factores de riesgo siguientes:

- edad notablemente igual a o superior a 70, o incluso superior a 75
- hipertensión,
- 15 - diabetes,
- accidente cerebrovascular o embolismo sistémico previo,
- diámetro de aurícula izquierda mayor o igual que 50 mm por ecocardiografía,
- fracción de eyección ventricular izquierda menor que 40% por ecocardiografía

2D.

20 6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes tienen factores de riesgo adicionales que corresponden a al menos una de las enfermedades siguientes:

- hipertensión,
- enfermedad cardíaca estructural
- 25 - taquicardia,
- enfermedad cardíaca coronaria
- enfermedad cardíaca no reumática valvular,
- cardiomiopatía dilatada isquémica,
- ablación para AF/AFL,

S2

- taquicardia supra-ventricular distinta de AF/AFL,
- historial de cirugía de las válvulas cardíacas,
- cardiomiopatía dilatada no isquémica,
- cardiomiopatía hipertrófica,
- 5 - enfermedad cardíaca reumática valvular,
- taquicardia ventricular sostenida,
- enfermedad cardíaca congénita
- ablación por una razón distinta de AF/AFL,
- fibrilación ventricular,

10 y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:

- un estimulador cardíaco,
- un desfibrilador cardioverter implantable.

7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que, para la administración oral, la dosis diaria de dronedarona puede alcanzar 800 mg.

53

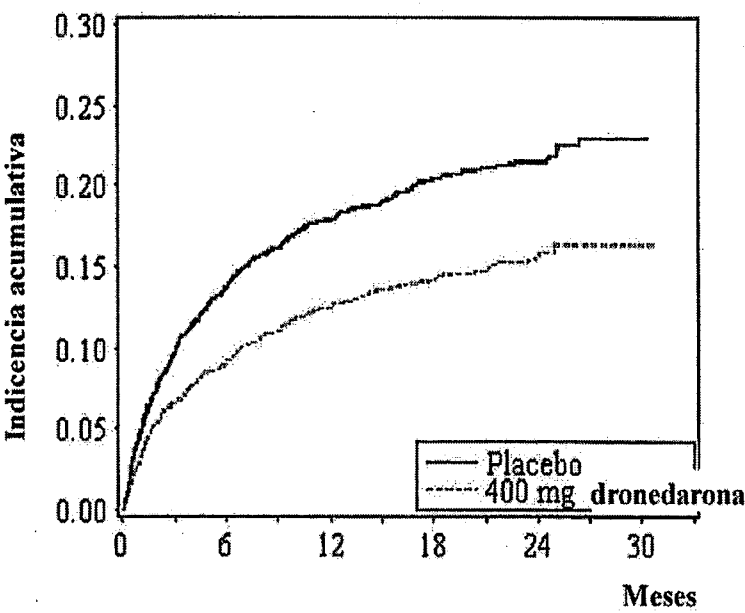
Resumen:

Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión.

54

1/1

FIGURA 1



5

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/343 A61P9/06

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PURERFELLNER H: "ATHENA Studie: Vorläufige Ergebnisse und deren mögliche Auswirkungen auf die antiarrhythmische Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern [ATHENA study: Preliminary results and their possible effects on the antiarrhythmic pharmacotherapy in atrial fibrillation]" JOURNAL FUER KARDIOLOGIE, KRAUSE UND PACHERNEGG, PURKERSDORF, AT, vol. -15, no. 7-8, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 253-254, XP008096461 ISSN: 1024-0098 whole document, especially: p. 253, left hand column, first and third paragraph p. 253, right hand column, l. 29-32 and 42-48 -/--	1-7

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2009

Date of mailing of the international search report

12/11/2009

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

Scheithe, Rupert

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	p. 254, left hand column, l. 30-32 -----	
X	TOUBOUL PAUL ET AL: "Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study." EUROPEAN HEART JOURNAL AUG 2003, vol. 24, no. 16, August 2003 (2003-08), pages 1481-1487, XP007905686 ISSN: 0195-668X whole document, especially: abstract p. 1482 chapter "Inclusion criteria" p. 1482-1483 chapter "Primary study end-point" p. 1483 Table 1 p. 1484-1486 chapter "Discussion" p. 1486 chapter "Conclusion" -----	1-7
X	SINGH BRAMAH N ET AL: "Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 6 SEP 2007, vol. 357, no. 10, 6 September 2007 (2007-09-06), pages 987-999, XP007905685 ISSN: 1533-4406 whole document, especially: abstract p. 988 chapter "Patients" p. 990 chapter "Primary end-point" p. 992 Table 1 p. 994 Table 2 p. 995-998 chapter "Discussion" -----	1-7
X	TAFRESHI MOHAMMAD J ET AL: "A review of the investigational antiarrhythmic agent dronedarone" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 12, no. 1, March 2007 (2007-03), pages 15-26, XP008096445 ISSN: 1074-2484 p. 20-22, chapter "clinical trials" ----- -/--	1-7

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2009/006089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOHNLOSER STEFAN H ET AL: "Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter." JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY JAN 2008, vol. 19, no. 1, January 2008 (2008-01), pages 69-73, XP007905687 ISSN: 1540-8167 the whole document	1-7
A	CONNOLLY STUART J ET AL: "Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, US, vol. 295, no. 2, 11 January 2006 (2006-01-11), pages 165-171, XP008096671 ISSN: 0098-7484 abstract	1-7

58

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/343	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08290532.4 61/060,260	(32) Fecha 10/06/2008 10/06/2008	(33) País EP US
		(72) Inventor(es) CHRISTOPHE GAUDIN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/01/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/12/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/06/2009		N° publicación: WO 2009/150534 A1	
No. de solicitud PCT/IB2009/006089			
(54) Titulo: DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOVERSIÓN			

Reivindicación(es):

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión.
2. Uso según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la cardioversión eléctrica.
3. Uso según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de aproximadamente 32% de la cardioversión.
4. Uso según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por que los pacientes tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes también tienen al menos uno de los factores de riesgo siguientes:
 - edad notablemente igual a o superior a 70, o incluso superior a 75
 - hipertensión,
 - diabetes,
 - accidente cerebrovascular o embolismo sistémico previo,
 - diámetro de aurícula izquierda mayor o igual que 50 mm por ecocardiografía,
 - fracción de eyección ventricular izquierda menor que 40% por ecocardiografía 2D.
6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes tienen factores de riesgo adicionales que corresponden a al menos una de las enfermedades siguientes:
 - hipertensión,
 - enfermedad cardíaca estructural
 - taquicardia,
 - enfermedad cardíaca coronaria
 - enfermedad cardíaca no reumática valvular,
 - cardiomiopatía dilatada isquémica,
 - ablación para AF/AFL,
 - taquicardia supra-ventricular distinta de AF/AFL,
 - historial de cirugía de las válvulas cardíacas,

- cardiomiopatía dilatada no isquémica,
 - cardiomiopatía hipertrófica,
 - enfermedad cardíaca reumática valvular,
 - taquicardia ventricular sostenida,
 - enfermedad cardíaca congénita
 - ablación por una razón distinta de AF/AFL,
 - fibrilación ventricular,
- y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:
- un estimulador cardíaco,
 - un desfibrilador cardioverter implantable.
7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que, para la administración oral, la dosis diaria de dronedarona puede alcanzar 800 mg.

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101.640
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154615-00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:02:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320812	29/11/2010	79,672,000.00

*** CONCEPTO ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 60007-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	534,000.00
	TOTAL :	\$ 534,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775-841-156-4





No. 10-154615- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:02:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 154615
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/006089
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12475
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

17 MAR 2011

adpall

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-154615

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **628** DE

FECHA **20 DE MAYO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **19 DE AGOSTO DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO