

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-154617

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154617-00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:04:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 55

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DRONEDARONA PARA LA PREVENCION DE LA FIBRILACION

AURICULAR PERMANENTE

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.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154617- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:04:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

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.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Christophe GAUDIN**
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**2. Nacéra HAMDANI**
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. PCT/IB2009/006106Fecha: 8 de junio de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/150535 A1Fecha: 17 de diciembre de 2009

6

Título (54)**DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR
PERMANENTE**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/343

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
US

(32) Fecha

10 de junio de 2008
10 de junio de 2008

(31) Número de Solicitud

08290531.6
60/060,263

9

Comprobante de pago No.: 10-101,641**Fecha: 30 de noviembre de 2010**

10

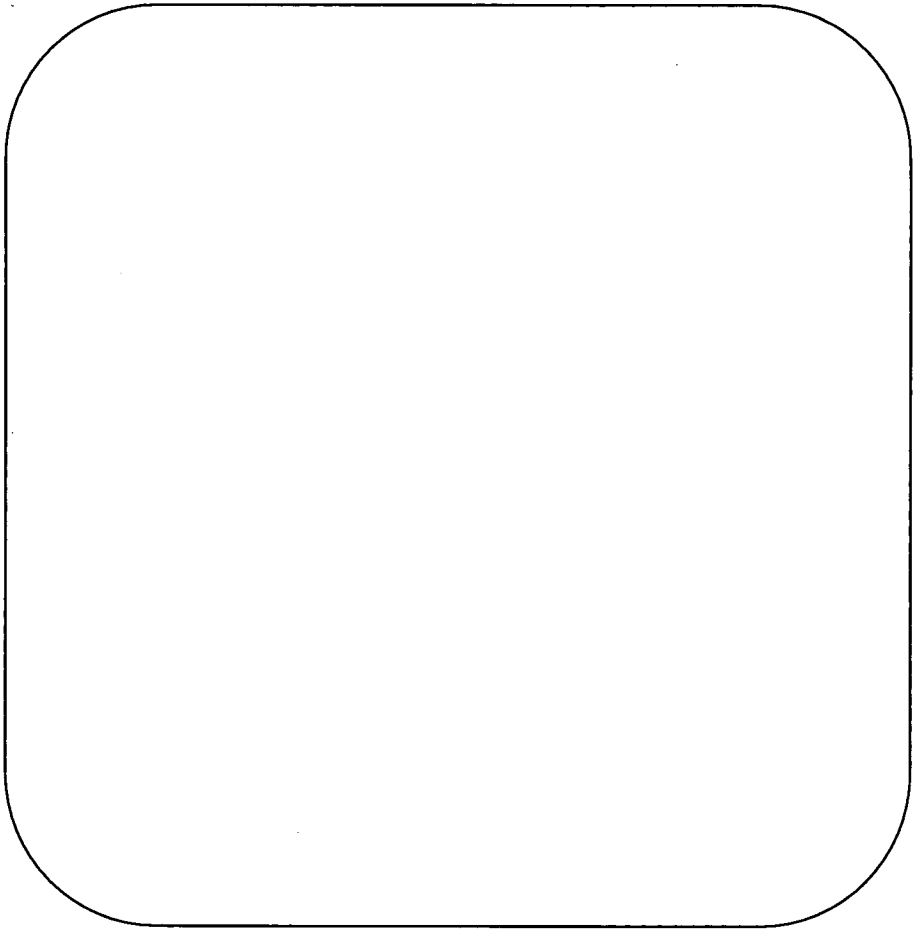
Anexos:

- ☒ 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

3

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

166 JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/150535 A1

Descripción:

Páginas 10 en el idioma original

Páginas 16 en español

Reivindicaciones: Número (s) 5

Figuras: Número (s)

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 17

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3870
FECHA: 26/Julio/2010

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



CERTIFICADO
DE GESTION
DE LA CALIDAD
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 SANTA FE 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 SANTA FE 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.

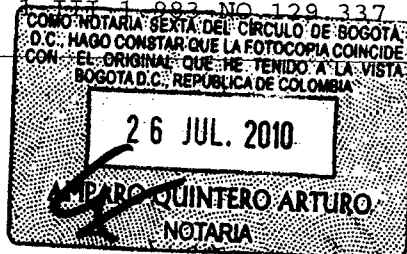
8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337



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.	6.973

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:

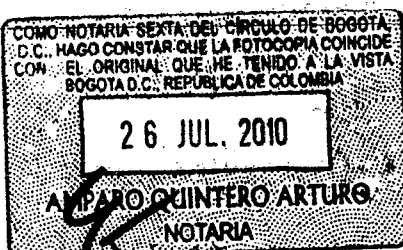
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

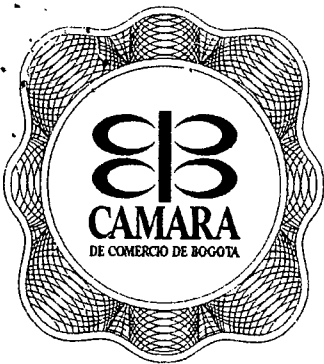
CERTIFICA:

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 *

2

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

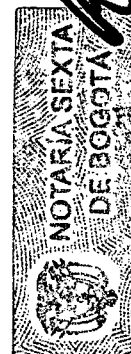
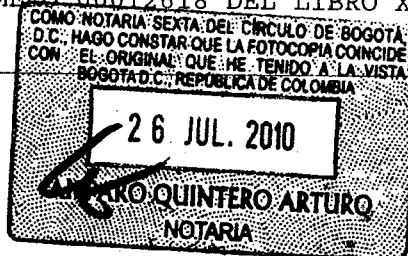
IDENTIFICACION

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:

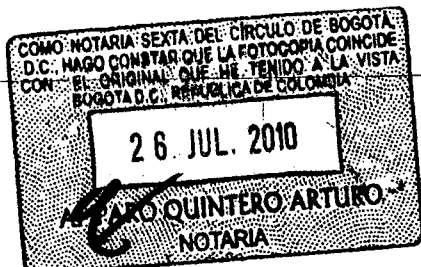
** REVISOR FISCAL **

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

* * *
* * *

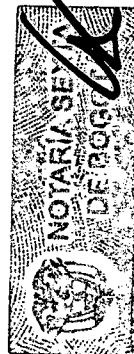
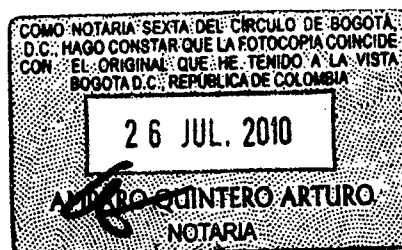
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER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



CANELIER

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.

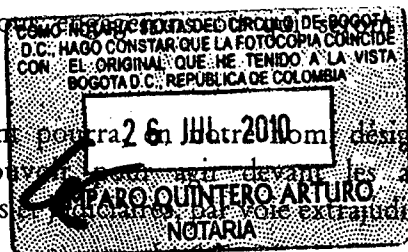
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, 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 judiciaires, 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.

VO
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

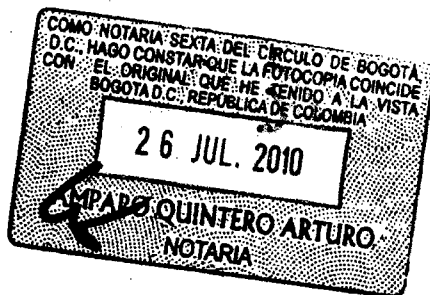
por/par

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^e POHHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

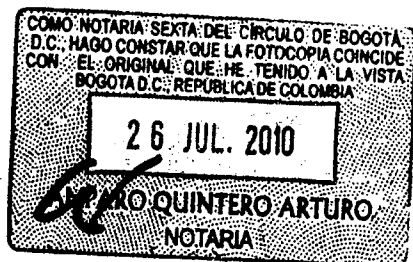
6. le 08 JUN 2010

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"



11

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**

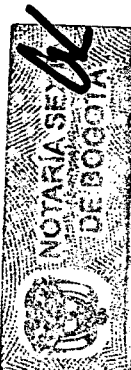
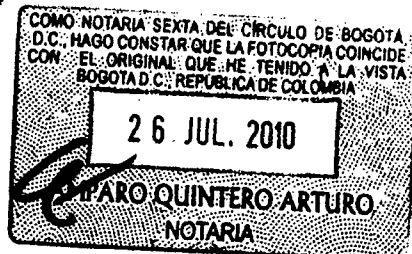
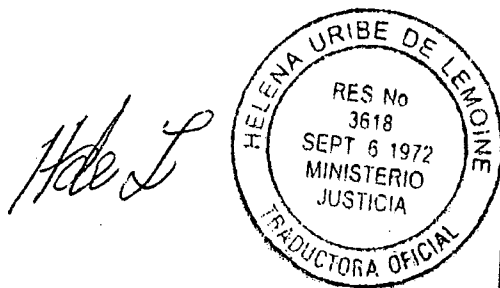
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

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

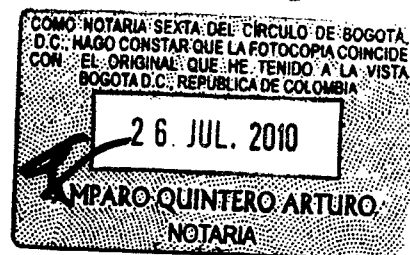
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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
M. T. T. T.

025547
Helena Uribe
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2000 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.

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

000 3



ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :

CERTIFIE :

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)**

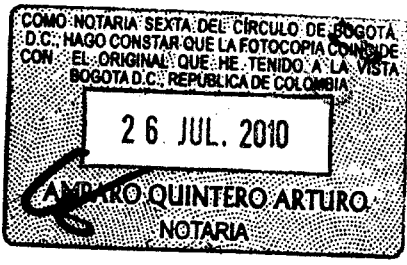
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

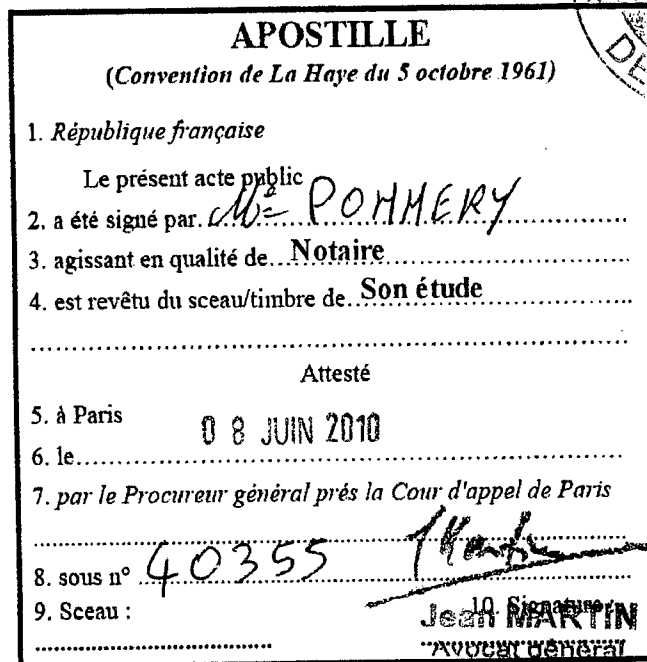
Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

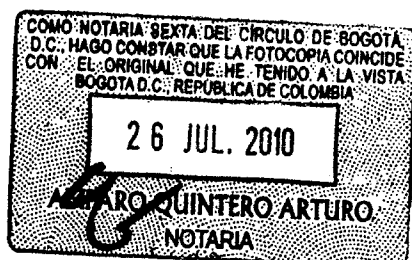
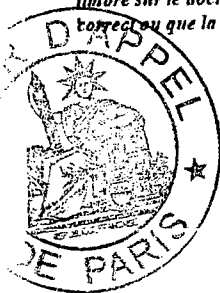
Firma : **Hervé POMMERY**

NOTAIRE





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



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

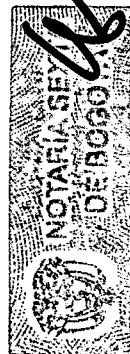
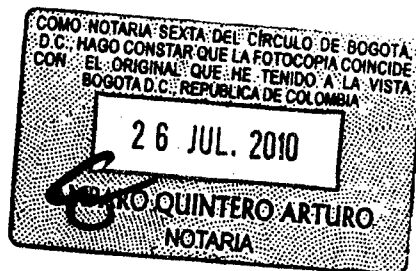
EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA 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

Hele



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

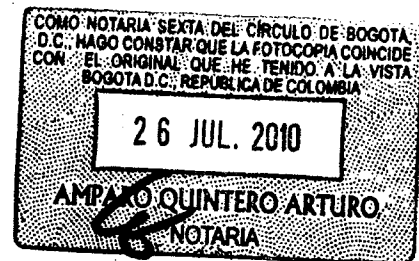
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES
DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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



BOGOTÁ D.C.

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 1:00
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



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

C.C. 51680061

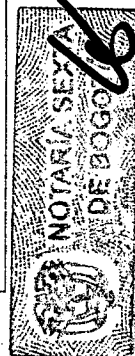
TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



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

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y DECIMA SEPTIMA 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



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA.

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

sanofi-aventis Ref No. FR2008/053

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. FR2008/053, and entitled

USE OF DRONEDARONE FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT INTENDED FOR THE PREVENTION OF PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION
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.: 08290531.6

US Priority Application Filing Date: June 10, 2008
US Priority Application No.: 61/060,263

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.

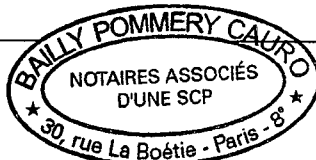
I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

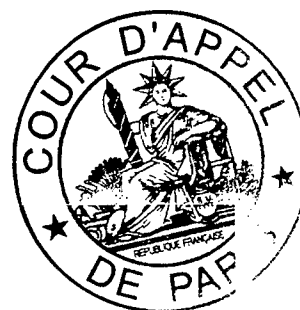
Signed at Chilly Mazarin on this 18 day of May, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

JEAN BOUTHER





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... M. PAILLARD

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° 69047

9. Sceau :

Jean MARTIN
10. Signature :
Avocat général



"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)

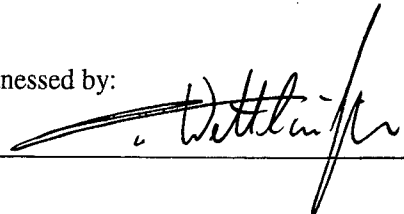
Signature: _____
Inventor's Name: RADZIK Davide
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

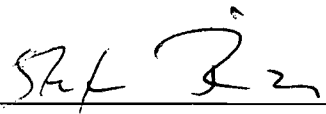
Witnessed by:

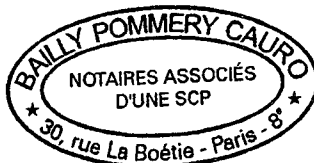
Signed at _____ on this _____ day of _____, 2009.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

 _____

 _____



19

Signed at _____ on this _____ day of _____, 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:

C. CAVALIER - BLOC [Signature]

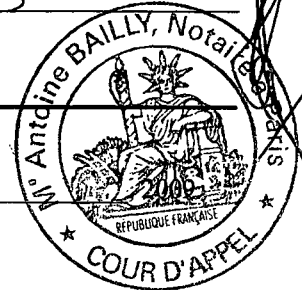
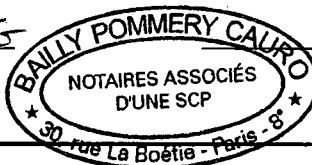
Signed at Billy Martin (FR) on this 29 day of May, 2009.
(City, State and Nation)

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 Messieurs **Christophe GAUBIN**,
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:

X Sandrine WANG [Signature]



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

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

Witnessed by:

20

TRADUCCION OFICIAL NO. 861/2010

E L TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLE S Y FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 SEPTIEMBRE DE 1972

Sanofi- aventis Ref. No. FR2008/053

CESIÓN Y ACUERDO

Por el valor recibido y con la intención de permanecer legalmente obligados, nosotros los abajo firmantes inventores (los "Cedentes"), confirmamos que vendimos, cedimos y transferimos a **Sanofi-aventis (el "Cesionario")**, **174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA** y a sus sucesores, cesionarios o representantes legales, el derecho, título e interés total sobre nuestra invención y cualquier mejora respectiva para todos los países del mundo en lo referente a las solicitudes de patentes correspondientes, a la cual ha sido asignada el Expediente de Abogado No. **FR2008/053** y que se titula

USO DE DRONEDARONA PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO CUYA FINALIDAD ES LA PREVENCIÓN DE FIBRILACIÓN ATRIAL PERMANENTE

y para todas las solicitudes de patente que reclamen prioridad sobre dicha invención o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de Radicación de la Solicitud de Prioridad EP: **10 Junio, 2008**
No. de Solicitud de Prioridad EP: **08290531.6**

Fecha de Radicación de la Solicitud de Prioridad US: **10 Junio, 2008**
No. de Solicitud de Prioridad US: **61/060.263**

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar la prioridad con base en las solicitudes arriba mencionadas y bajo todos los títulos de patentes que puedan ser otorgados al respecto, y todos nuestros derechos, títulos e intereses en todas las solicitudes de patentes radicadas o que vayan a ser radicadas con relación a dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo extensiones, divisiones, renovaciones, reactualizaciones y cualquier solicitud sustituta de dicha solicitud de prioridad, y de todas las patentes que puedan ser expedidas al respecto y todas



21

TRADUCCION OFICIAL NO. 861/2010

las reemisiones, revalidaciones y extensiones así como los derechos gubernamentales de exclusividad sobre las mismas.

Autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y emitan todas las patentes con relación a dicha invención a dicho Cesionario o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a las personas que dicho Cesionario designe.

Acordamos que una vez solicitado, sin costo alguno para dicho Cesionario pero por su cuenta y gasto, firmaremos todos los documentos, daremos todos los juramentos y emprenderemos todas aquellas acciones que sean necesarias, deseables y convenientes para garantizar y mantener las patentes para dicha invención en cualquiera y todos los países y para otorgar el título de las misma a dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o designados.

Nos comprometemos para con dicho Cesionario, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales que los derechos y la propiedad aquí traspasados están libres de cualquier gravamen y que tenemos el pleno derecho de traspasar los mismos, tal como se ha expresado aquí.

Firmado en Chilly, Nazarin, Francia, este día 18 de Mayo de 2009

FIRMADO: GAUDIN CHRISTOPHE
NOMBRE DEL INVENTOR: GAUDIN CHRISTOPHE
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: TESTIGO:

FIRMADO: JEAN BAUTHLER

Firmado en Chilly, Nazarin, Francia, este día _____

FIRMADO: HAMDANI NACERA
NOMBRE DEL INVENTOR: HAMDANI NACERA
DIRECCIÓN RESIDENCIA: c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris, Francia



22

TRADUCCION OFICIAL NO. 861/2010

TESTIGO:

FIRMADO: C. CAVALIER BIOCU

TESTIGO:

FIRMADO: ILEGIBLE.

Firmado en Chilly, Nazarin, Francia, este día 29 de Mayo de 2009

FIRMADO:

NOMBRE DEL INVENTOR:

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

RADZIK DAVIDE

RADZIK DAVIDE

c/o SANOFI AVENTIS

Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO:

FIRMADO: SANDRINE WANG

TESTIGO:

FIRMADO: ILEGIBLE

Firmado en _____, este día _____

FIRMADO:

NOMBRE DEL INVENTOR:

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

VAN EICKELS MARTIN

VAN EICKELS MARTIN

c/o SANOFI AVENTIS

Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt, Alemania,

TESTIGO:

FIRMADO: ILEGIBLE.

TESTIGO:

FIRMADO: ILEGIBLE

EL SUSCRITO ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **CHRISTOPHE GAUDIN**, **DAVIDE RADZIK** Y LA SEÑORA **NACERA HAMDANI**, CONSIGNADAS 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: **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



23

TRADUCCION OFICIAL NO. 861/2010

EL ABOGADO, **ANTOINE BAILLY**, CERTIFICA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ESTA CONFORME AL ORIGINAL QUE LE FUE PRESENTADO.

FIRMADO: **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS, HAY SELLO DEL NOTARIO.

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 BAILLY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 9 DE SEPTIEMBRE DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **69047**
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

629787

Helena de Uribe
CUYA FIRMA APOYARÁ EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 NOV 12 A 4:58

Helena de Uribe
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

27

(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)

(10) International Publication Number
WO 2009/150535 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/IB2009/006106

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08290531.6 10 June 2008 (10.06.2008) EP
60/060,263 10 June 2008 (10.06.2008) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GAUDIN,
Christophe [FR/FR]; Patent Department, c/o Sanofi-
Aventis, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
HAMDANI, Nacéra [FR/FR]; Patent Department, c/o
Sanofi-Aventis, 174 Avenue de France, F-75013 Paris
(FR). RADZIK, Davide [IT/FR]; Patent Department, c/o
Sanofi-Aventis, 174 Avenue de France, F-75013 Paris
(FR). VAN EICKELS, Martin [DE/DE]; Patent Depart-
ment, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt (DE).

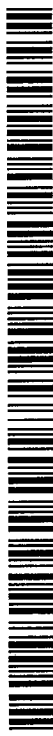
(74) Agent: BOURON, Estelle; Sanofi-Aventis, Patent De-
partment, 174 avenue de France, 75013 Paris (FR).

(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 2009/150535 A1

(54) Title: DRONEDARONE FOR THE PREVENTION OF PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

(57) Abstract: Use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of permanent atrial fibrillation

25

DRONEDARONE FOR THE PREVENTION OF PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

5 The instant invention relates to the use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of permanent atrial fibrillation.

 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofuranne or dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts are described
10 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.

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

15 Atrial fibrillation (AF) affects about 2.3 million people in North America and 4.5 million people in the European Union and is emerging as a growing public health concern because of the aging of the population

 AF is a condition in which the upper chambers of the heart beat in an uncoordinated and disorganized fashion, resulting in a very irregular and fast rhythm
20 (i.e., an irregularly, irregular heartbeat). When blood is not completely pumped out of the heart's chambers, it can pool and clot. If a blood clot forms in the atria, exits the heart and blocks an artery in the brain, a stroke results. Consequently, about 15 percent of strokes result from AF.

 AF is increasingly frequent with advancing age and is often caused by age-related changes in the heart, physical or psychological stress, agents that stimulate the
25 heart, such as caffeine, or as a result of cardiovascular disease. The number is expected to double in the next 20 years. Without appropriate management, AF can lead to serious complications, such as stroke and congestive heart failure.

30 It is known that atrial fibrillation itself can cause changes in the electrical parameters of the heart known as electrical remodelling and in the structure of the cardiac chambers known as structural remodelling which tend to decrease the chances of the patient to get back into normal sinus rhythm. This vicious circle whereby "atrial fibrillation begets atrial fibrillation" has been well documented since the 1990s (Wijffels
35 MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A

study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.). It explains why when patients have been in atrial fibrillation for a long time they develop permanent atrial fibrillation with little or no chance to recover from this arrhythmia which becomes chronic.

5

The Inventors have now found that dronedarone reduces the likelihood of staying in / developing permanent AF and thus prevents patients from permanent atrial fibrillation/flutter.

10

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

15

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 about 33 % of cardiovascular hospitalization or death of patients with permanent atrial fibrillation.

20

The percentage above corresponds to an average.

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

25

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 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

30

atrial fibrillation or flutter" means a patient who, in the past, has presented one or more episodes of atrial fibrillation or flutter and/or who is suffering from atrial fibrillation or 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

35

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 thereof is initiated.

In the instant invention, "atrial fibrillation" means atrial fibrillation and/or atrial
5 flutter.

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:

- age notably equal to or above 70, or even above 75,
- 10 - hypertension,
- diabetes,
- history of cerebral stroke or of systemic embolism,
- left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by
echocardiography,
- 15 - 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
20 following diseases:

- hypertension,
- structural heart disease,
- tachycardia,
- coronary heart disease,
- 25 - 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,
- 30 - history of cardiac valve surgery,
- non-ischemic dilated cardiomyopathy,
- hypertrophic cardiomyopathy,
- rheumatic valvular heart disease,
- sustained ventricular tachycardia,
- 35 - congenital heart disease,

4

- 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:

- 5
- a pacemaker,
 - an implanted cardioverter defibrillator.

Cardiovascular hospitalizations means hospitalization having for main causes one of the following diseases : (Hohnloser and al., Journal of cardiovascular electrophysiology, janv 2008, vol. 19, n°1, pages 69-73) :

- 10
- atherosclerosis related,
 - myocardial infarction or unstable angina,
 - stable angina pectoris or atypical chest pain,
 - syncope,
 - 15 - TIA or stroke (except intracranial haemorrhage),
 - Atrial fibrillation and other supraventricular rhythm disorders,
 - Non fatal cardiac arrest,
 - Ventricular arrhythmia,
 - Cardiovascular surgery except cardiac transplantation,
 - 20 - cardiac transplantation,
 - implantation of a pacemaker, of a implantable cardioverter defibrillator (« ICD ») or any other cardiac device,
 - transcatheter coronary, cerebrovascular or peripheral procedure,
 - blood pressure related (hypotension, hypertension, except syncope),
 - 25 - cardiovascular infection,
 - major bleeding (requiring two or more units of blood or any intracranial haemorrhage),
 - pulmonary embolism or deep vein thrombosis,
 - worsening CHF including pulmonary edema or dyspnea of cardiac origin.

30

“Death” means death from any cause, cardiovascular or non cardiovascular.

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

35

5

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

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

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

30

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
5 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,
10 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.

15 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
20 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:

25

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

31

Ingredients	mg
dronedarone hydrochloride (corresponding to 400 mg of base)	426
microcristalline 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
microcristalline 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
microcristalline 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 appropriate; 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
10 administration route, the weight, the disease, the body surface, the cardiac output and
response of the patient.

B2

8

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 data below.

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

I. Selection of patients

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

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

20 Inclusion criteria :

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

- age equal to or greater than 70 years,
- 25 - 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
30 echocardiography,
- left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

or

35

33

9

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

- o hypertension (taking antihypertensives of at least two different classes),
- 5 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,
- 10 o left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

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

15

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

II. Duration and treatment

20

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.

25

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.

III. Results

30

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

“Patients with permanent atrial fibrillation or flutter” means patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter, who were in atrial fibrillation or flutter at the time of

35

34

10

recruitment but who had not a previous history of permanent atrial fibrillation or flutter and who stayed in permanent atrial fibrillation or flutter during all the trial.

Results relating to the prevention of permanent atrial fibrillation/flutter

5

The number of patients with permanent atrial fibrillation/flutter was compared using Fischer's exact test.

294 patients had permanent atrial fibrillation/flutter in the group treated with placebo versus 178 patients in the group treated with dronedarone hydrochloride ($p < 0.001$).

10 It indicates a decrease of the likelihood of developing permanent AF. Consequently, dronedarone prevents the risk of permanent atrial fibrillation/flutter.

Results relating to the prevention of cardiovascular hospitalization or death

15 The results obtained during this trial were analyzed by the Kaplan Meier method for the figures and the relative risk (RR) was estimated using Cox's proportional effect regression model.

The relative risk (RR) is the ratio of the rates of occurrence of a hospitalization or death
20 in patients receiving dronedarone compared with patients receiving a placebo.

The percentage reduction x of a given event (hospitalization, death, cardiovascular death and the like) is calculated in the following manner :

$$x = 1 - \text{relative risk.}$$

25

Of the 4628 patients included in the study, 2301 formed part of the group treated with dronedarone hydrochloride.

294 patients were in permanent atrial fibrillation in the placebo group against 178 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

30 74 events were recorded in the placebo group against 29 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

The calculated relative risk is 0.67 with $p = 0.06$, that is a 33% reduction in cardiovascular hospitalizations and deaths under dronedarone hydrochloride.

35

33

CLAIMS

1. Use of dronedarone for the preparation of a medicament for use in the prevention of permanent atrial fibrillation/flutter.

5

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

3. Use according to claims 1 or 2, characterized in that the patients have at least one of the following risk factors :

10

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

15

4. Use according to claims 1, 2 or 3, characterized in that the patients have additional risk factors corresponding to at least one of the following diseases:

20

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

25

30

35

26

12

and/or at least a cardiac device chosen among:

- a pacemaker,
- an implanted cardioverter defibrillator.

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

DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR PERMANENTE

La presente invención se refiere al uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la fibrilación auricular permanente.

5 El 2-n-Butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-
metilsulfonamidobenzofurano, 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-arritmico para el tratamiento de pacientes con un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

La fibrilación auricular (AF) afecta aproximadamente a 2,3 millones de personas en Norte América y 4,5 millones de personas en la Unión Europea y está emergiendo como un problema de salud pública creciente a causa de la edad de la población.

AF es una afección en la que las cámaras superiores del corazón laten de forma descoordinada y desorganizada, dado como resultado un ritmo muy irregular y rápido (es decir, un latido del corazón irregularmente irregular). Cuando la sangre no se bombea completamente fuera de las cámaras del corazón, puede encharcarse y formar coágulos. Si un coágulo de sangre se forma en la aurícula, sale del corazón y bloquea una arteria en el cerebro, se produce un ictus. Consecuentemente, aproximadamente el 15 por ciento de los ictus son resultado de AF.

AF cada vez más frecuente con el aumento de edad y a menudo está causado por cambios en el corazón relacionados con la edad, estrés físico o psicológico, agentes que estimulan el corazón, tal como la cafeína, o como resultado de una enfermedad cardiovascular. Se espera que el número sea el doble en los próximos 20 años. Sin una gestión apropiada, AF puede conducir a complicaciones serias, tales como ictus y fallo cardíaco congestivo.

Se sabe que la fibrilación auricular por sí misma puede causar cambios de los parámetros eléctricos del corazón, conocidos como remodelado eléctrico y en la estructura de las cámaras cardíacas conocido como remodelado estructural, lo que tiende a disminuir las oportunidades del paciente de volver a su ritmo sinusal normal.

Este círculo vicioso por el que "fibrilación auricular engendra fibrilación auricular" ha sido bien documentado desde los años 90 (Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. auricular fibrillation begets auricular fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.). Explica porque
5 cuando los pacientes han estado en fibrilación auricular durante mucho tiempo desarrollan una fibrilación auricular permanente con poca o ninguna oportunidad par recuperarse de esta arritmia que se vuelve crónica.

Los inventores han encontrado ahora que la dronedarona reduce la probabilidad de permanecer en / desarrollar AF permanente y evita que los pacientes
10 padezcan fibrilación/aleteo auricular permanente.

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 fibrilación/aleteo auricular permanente en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

15 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 33% de las hospitalizaciones cardiovasculares o de la muerte de pacientes con fibrilación auricular permanente.

El porcentaje anterior corresponde a un valor medio.

20 Entre las sales aceptables farmacéuticamente de dronedarona, puede mencionarse el hidrocloreuro.

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 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
25 momento en que se usa la dronedarona o una sal de la misma farmacéuticamente 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
30 meses que preceden el comienzo del tratamiento. Los pacientes podrían estar bien en

39

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.

En la presente invención, "fibrilación auricular" significa fibrilación auricular y/o aleteo auricular.

5 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,
- 10 - 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
- 15 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,
- 20 - enfermedad cardíaca estructural
- taquicardia,
- enfermedad cardíaca coronaria
- enfermedad cardíaca no reumática valvular,
- cardiomiopatía dilatada isquémica,
- 25 - 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,

40

4

- cardiomiopatía hipertrófica,
 - enfermedad cardíaca reumática valvular,
 - taquicardia ventricular sostenida,
 - enfermedad cardíaca congénita
- 5
- un historial de ablación por otras razones que AF/AFL, por ejemplo ablación por catéter, ablación quirúrgica,
 - fibrilación ventricular,

y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:

- un estimulador cardíaco,
- 10
- un desfibrilador cardioverter implantable.

Las hospitalizaciones cardiovasculares significan hospitalizaciones que tienen por causas principales una de las enfermedades siguientes : (Hohnloser and al., Journal of cardiovascular electrophysiology, enero 2008, vol. 19, n°1, páginas 69-73) :

- Relacionada con aterosclerosis,
- 15
- Infarto de miocardio o angina inestable,
 - angina de pecho estable o dolor de pecho atípico,
 - síncope,
 - TIA o ictus (excepto hemorragia intracraneal),
 - Fibrilación auricular y otros trastornos del ritmo supraventricular,
- 20
- Paro cardíaco no fatal,
 - Arritmia ventricular,
 - Cirugía cardiovascular excepto trasplante cardíaco,
 - trasplante cardíaco,
- 25
- implante de un estimulador cardíaco, de un desfibrilador cardioverter implantable (« ICD ») o cualquier otro dispositivo cardíaco,
 - procedimiento coronario transcutáneo, cerebrovascular o periférico,
 - relacionada con la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión, excepto síncope),

41

- infección cardiovascular,
- Hemorragia mayor (que requiere dos o más unidades de sangre o cualquier hemorragia intracraneal)
- embolia pulmonar o trombosis venosa profunda,
- 5 - empeoramiento de CHF, que incluye edema pulmonar o disnea de origen cardiaco.

"Muerte" significa muerte por cualquier causa, cardiovascular o no cardiovascular.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que
10 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
15 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 administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, la dronedarona o su sal, solvato o
20 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 farmacéuticas unitarias apropiadas comprenden las formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o
25 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 utilizarse los compuestos de la invención como cremas, geles, pomadas o lociones.

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

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

5 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 con los alimentos.

10 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.

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

20 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.

25 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.

30 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:

43

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 a continuación.

La eficacia de la dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables frente al placebo para la prevención de la fibrilación auricular permanente era proporcionada a través del hidrocloruro 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:

- 5 - edad igual o mayor que 70 años,
- hipertensión (tomando antihipertensores de al menos dos clases diferentes),
- diabetes,
- 10 - 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.
- 15 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),
 - 20 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,
 - 25 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, 30 que muestre que el paciente estaba o está en ritmo sinusal.

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
5 comprimido por la tarde durante o poco después de la cena.

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

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

“Los pacientes con aleteo o fibrilación auricular permanente” significa pacientes con un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular, que estaban en aleteo o fibrilación auricular en el momento del reclutamiento pero que no tenían un historial previo de aleteo o fibrilación auricular permanente y que estuvieron en aleteo o fibrilación
15 auricular permanente durante todo el ensayo.

Resultados con relación a la prevención del aleteo/fibrilación auricular permanente

El número de pacientes con aleteo/fibrilación auricular permanente se comparó usando el test exacto de Fischer.

294 pacientes tenían fibrilación/aleteo auricular permanente en el grupo tratado con
20 placebo frente a 178 pacientes en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona ($p < 0,001$).

Esto indicaba una disminución de la probabilidad de desarrollar AF permanente. Consecuentemente, la dronedarona previene el riesgo del aleteo/fibrilación auricular permanente.

25 Resultados con relación a la prevención de la hospitalización o muerte cardiovascular

Los resultados obtenidos durante este ensayo se analizaron mediante el método Kaplan Meier para las figuras, y se estimó el riesgo relativo (RR) usando el modelo de regresión de efecto proporcional de Cox.

El riesgo relativo (RR) es la proporción de las tasas de ocurrencia de una
30 hospitalización o de una muerte en pacientes que reciben dronedarona en comparación a los pacientes que reciben placebo.

47

El porcentaje de reducción x un suceso dado (hospitalización, muerte, muerte cardiovascular y similares) se calcula de la siguiente manera:

$$x = 1 - \text{riesgo relativo.}$$

De los 4628 pacientes incluidos en el estudio, 2301 formaban parte del grupo tratado
5 con hidrocloruro de dronedarona.

294 pacientes estaban en fibrilación auricular permanente en el grupo con placebo, frente a 178 en el grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

74 sucesos de registraron en el grupo con placebo, frente a 29 en el grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

10 El riesgo relativo calculado es 0,67 con un $p = 0,06$, es decir, una reducción del 33% de las hospitalizaciones cardiovasculares y muertes con hidrocloruro de dronedarona.

REIVINDICACIONES

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la fibrilación/aleteo auricular permanente.

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

3. Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, 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,
- 10 - 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.

15 4. Uso según las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque los pacientes tienen factores de riesgo adicionales que corresponden a al menos una de las enfermedades siguientes:

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

y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:

- un estimulador cardíaco,
- un desfibrilador cardioverter implantable.

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

**Resumen:**

Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la fibrilación auricular permanente.

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006106

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.
A	"Continuous Versus Episodic Amiodarone Treatment for the Prevention of Permanent Atrial Fibrillation" INTERNET CITATION, [Online] 21 March 2007 (2007-03-21), XP007910141 Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00392431 [retrieved on 2009-10-14] the whole document	1-5
A	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 the whole document	1-5

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2009

Date of mailing of the international search report

17/11/2009

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WIJFFELS M C E F ET AL: "Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation, A Study in Awake Chronically Instrumented Goats" CIRCULATION, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 92, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 1954-1968, XP002998184 ISSN: 0009-7322 cited in the application page 1954, whole page 1966, right hand column, first paragraph, last sentence	1-5
A	"THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY EIGHTEENTH EDITION" 2006, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, NJ, XP002553410 pages 697-699 especially page 697, left hand column, chapter "Etiology and Classification"	1-5
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 cited in the application abstract	1-5
A	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 the whole document	1-5

-/--

53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SINGH BRAMAH N ET AL: "Dronedaronе 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 the whole document	1-5
A	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 the whole document	1-5

34

 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 08290531.6 60/060,263	(32) Fecha 10/06/2008 10/06/2008	(33) País EP US
		(72) Inventor(es) CHRISTOPHE GAUDIN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(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 2009/150535 A1	
No. de solicitud PCT/IB2009/006106			
(54) Titulo: DRONEDARONA PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR PERMANENTE			

Reivindicación(es):

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para uso en la prevención de la fibrilación/aleteo auricular permanente.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que los pacientes tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.
3. Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, 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.
4. Uso según las reivindicaciones 1, 2 o 3, 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.

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

55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101.641
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154617- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:04:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

==== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320612	29/11/2010	79,672,000.00

==== CONCEPTO =====

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775-841-157-2



No. 10-154617- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:04:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

Art. 55 Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D.

- ☐ 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 ☐

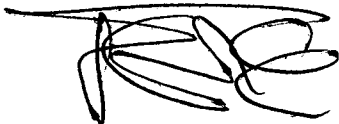
2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 154617
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/006106
	Fecha inicio fase nacional	10/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12474
	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)

14 MAR. 2011

adpall

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-154617

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