

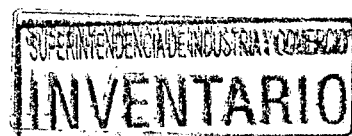
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-13463

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013463- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 10:58:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE DRONEDARONA PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO

PARA LA PREVENCION DE ICTUS O ATAQUE ISQUEMICO TRANSTITORIO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFT-AVNETIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

07-03-2011

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-013463- -00000-0000 Fecha: 2011-02-07 10:58:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 67	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ 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 <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Davide RADZIK ✓ c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 2. Martin VAN EICKELS ✓ c/o Sanofi Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt, Germany 3. Nacéra HAMDANI ✓ c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 4. Christophe GAUDIN ✓ c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2009/006831</u> Fecha: <u>3 de agosto de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/015939 A1</u> Fecha: <u>11 de febrero de 2010</u>			
6 Título (54) <u>USO DE DRONEDARONA PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/343</u>			
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen <u>EP</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>7 de agosto de 2008</u> <u>11 de agosto de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>08290761.9</u> <u>61/087.803</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>11-4493</u> Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>			

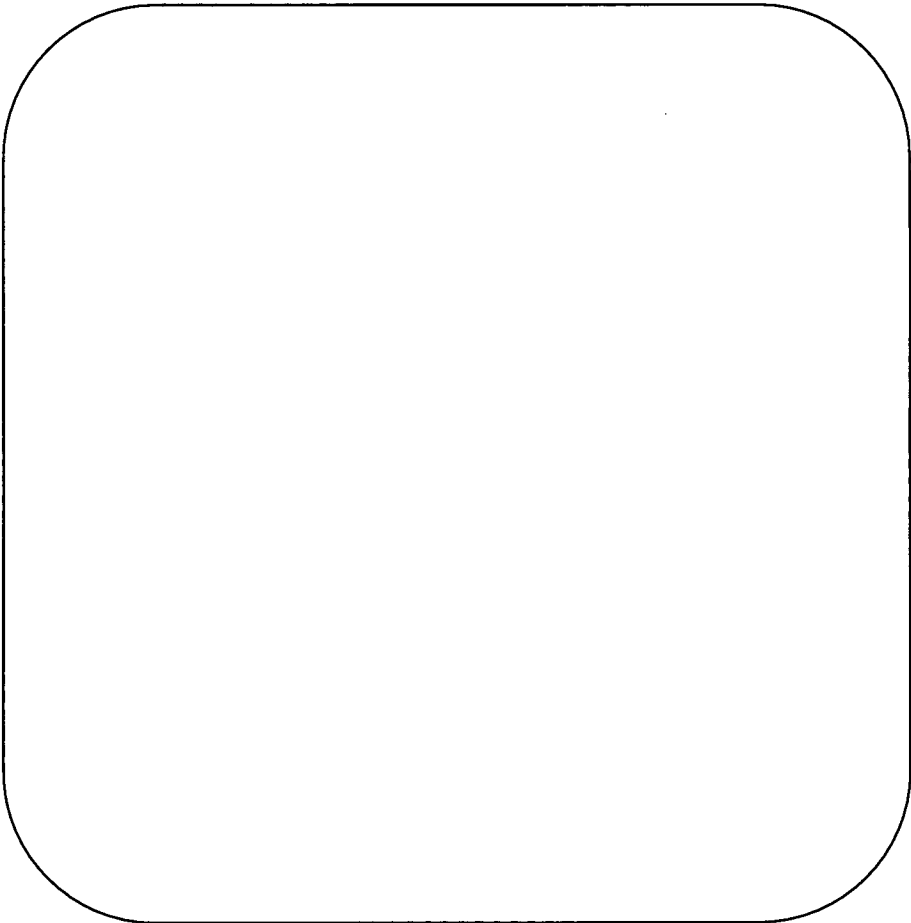
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/015939 A1

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de un cambio. Adición de los inventores **Nacéra HAMDANI** y **Christophe GAUDIN** y modificación de la dirección del inventor **Davide RADZIK**.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

COPIA NUMERO 29

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

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



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



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

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL C.C. 16.209.380

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

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

----- ESTIPULACIONES -----

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

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

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



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

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

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

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

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



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

CERTIFICA

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



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

CERTIFICA:

REFORMAS:

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

CERTIFICA:

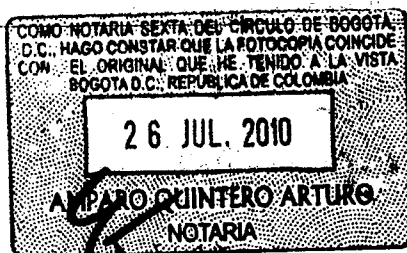
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

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

NOMBRE

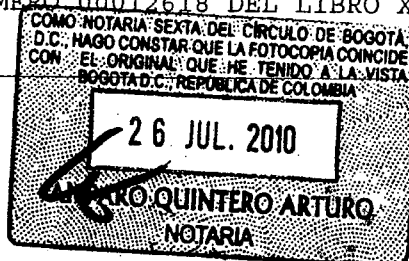
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

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



FUE (RON) NOMBRADO (S):

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

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

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

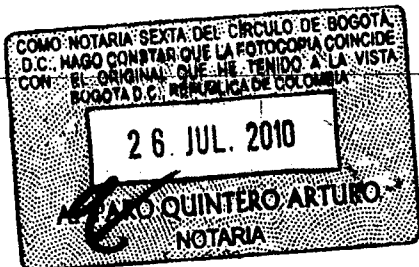
** REVISOR FISCAL **

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

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

CERTIFICA:

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





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

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

* * *
* * *

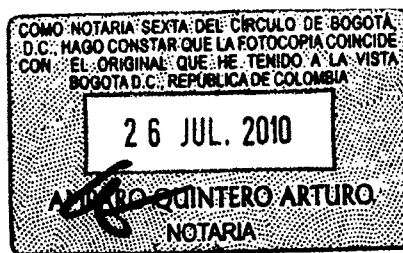
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER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

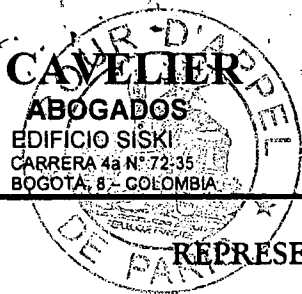
RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

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





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.

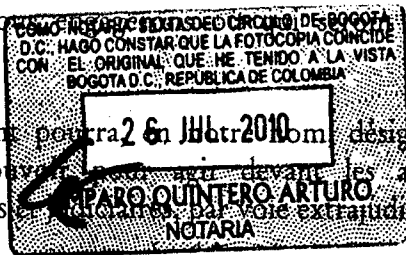
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional,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

9
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

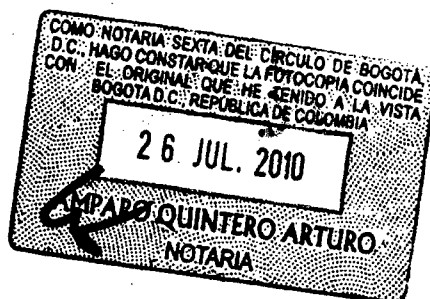
por/par

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. POMHÉRY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

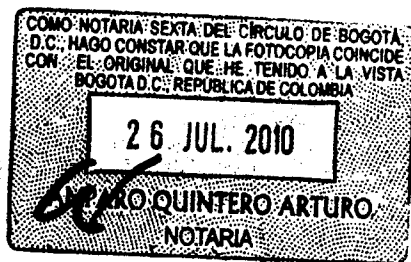
6. le 08 JUN 2010

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

8. sous n° 40356

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

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



TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

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

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

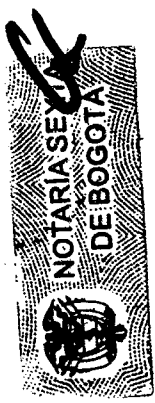
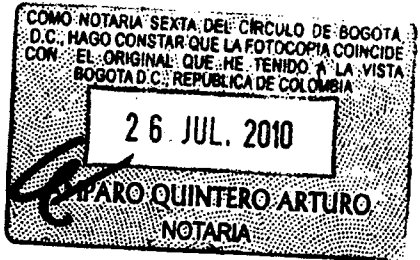
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

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

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

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

HAY SELLO DEL NOTARIO.



L'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.

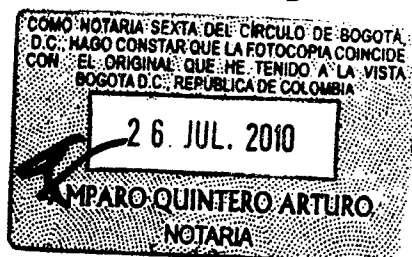
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



2



RESECCION
PDI 1177

025547
Helena Uribe
COTAFIUR MANTUEN EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2000 JUL 27 P 1:00

[Signature]
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

[Signature]
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

000 / 2



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

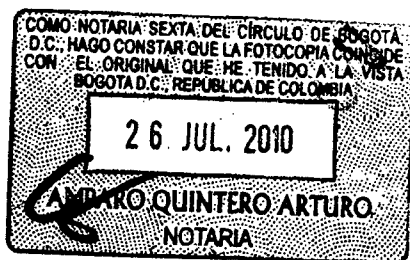
**174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)**

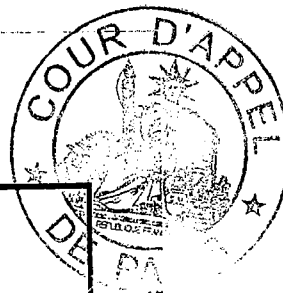
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^{re} POMHÉRY

3. agissant en qualité de. Notaire

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

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

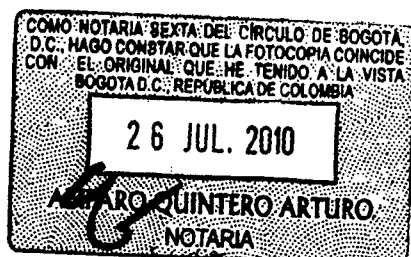
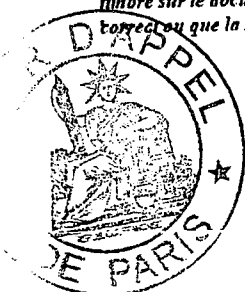
6. le.....

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

8. sous n° 40355 [Signature]

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"



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

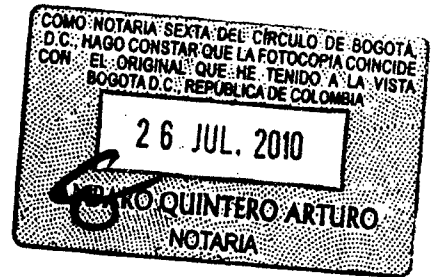
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Heve



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

CERTIFICADO

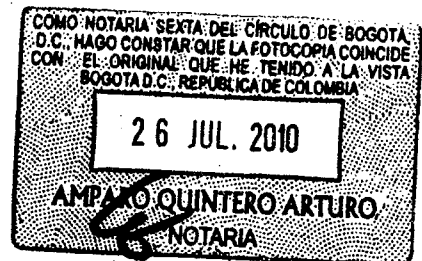
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40355
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



BOGOTÁ D.C.

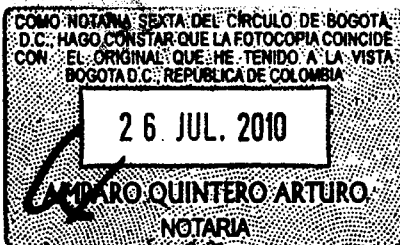
025549

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.





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

T . CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y VERDADERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIRO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 28 DE ENERO DE 2011.

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



16

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/015939 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/343 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2009/006831
- (22) International Filing Date:
3 August 2009 (03.08.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08290761.9 7 August 2008 (07.08.2008) EP
61/087,803 11 August 2008 (11.08.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): RADZIK, Davide
[IT/FR]; c/o Sanofi-aventis, 174 avenue de France,
F-75013 PARIS (FR). VAN EICKELS, Martin
[DE/DE]; C/o Sanofi-aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt (DE).
- (74) Agent: BOURON, Estelle; sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
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))



WO 2010/015939 A1

(54) Title: USE OF DRONEDARONE FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE PREVENTION OF
STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

(57) Abstract: Use of dronedarone for the preparation of a medicament for the prevention of stroke or transient ischemic attack.

USE OF DRONEDARONE FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE PREVENTION OF STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

The instant invention relates to the use of dronedarone for the preparation of a medicament for the prevention of stroke or transient ischemic attack.

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

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

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

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 (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. But stroke can also complicate other conditions like for example hypertension. Also hemorrhagic strokes can be a complication of treatment with an anticoagulant prescribed to prevent the formation of thrombi in particular in patients with AF.

A transient ischemic attack (TIA) is caused by the transient disturbance of blood supply to an area of the brain, resulting in brief neurologic dysfunction that persists usually for less than 1 hour sometimes up to 24 hours; if symptoms persist for a longer time then it is categorized as a stroke.

Transient ischemic attacks are often considered as a warning for an approaching stroke. About one third of patients with transient ischemic attack will have recurrent transient ischemic attacks and another third a stroke due to permanent nerve cell loss.

The most common cause of a transient ischemic attack is an embolus (blood clot) that occludes an artery in the brain. This can come from an atherosclerotic plaque

in one of the two carotid arteries or from the heart for example in case of atrial fibrillation.

The most frequent symptoms include temporary amaurosis (loss of vision); aphasia (difficulty speaking); hemiparesis (weakness of one side of the body; paresthesia (numbness), of on one side of the body.

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 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.

As most of the studies did not assess the complications associated with atrial fibrillation such as stroke, so the effect of antiarrhythmic drugs on these endpoints is unknown (Cochrane Collaboration, The Cochrane Library, 2008, 2).

In addition, two large studies including antiarrhythmic drugs in AF patients, AFFIRM (D.G. Wyse and al., The New England Journal of Medecine, 2002, vol. 347, p.1825-1833) and AF-CHF (D. Roy and al., The New England Journal of Medecine, 2008, vol. 358, p.2667-2677), did not show a significant difference in stroke rates between the rate and rhythm groups (the recommended antiarrhythmic drug in the rhythm group was mainly amiodarone).

Thromboembolic events including strokes are major complications in patients with atrial fibrillation. The etiology of these thromboembolic events are not fully understood. According to the main hypothesis atrial fibrillation leads to blood stasis in the atria, which promotes the formation of blood clots and thereby causes thromboembolic events like stroke if the blood clots reach the systemic circulation. Therefore it was thought that prevention of atrial fibrillation or anticoagulation would prevent thromboembolic events and strokes. Numerous clinical studies have confirmed that proper anticoagulation can prevent thromboembolic events including strokes (Fuster et al.). But, all randomized clinical trials using anti-arrhythmic drugs did not show a reduction in the incidence of stroke, despite effectively maintaining sinus rhythm in the rhythm control or treatment group.

3

For example, in the AFFIRM trial, Wyse et al. compared a rhythm control (63% amiodarone and 41% sotalol being the most commonly used anti-arrhythmic drugs) to a rate control strategy. As shown in Table 3 of the article by Wyse et al the incidence of stroke or TIA was similar in the rhythm control group (80/2033) compared to the rate control group (77/2027), despite a higher number of patients in the rhythm control group (63%) being in sinus rhythm after 5 years compared to the rate control group (35%).

In the STAF trial, Carlsson et al. compared a rhythm control (42% amiodarone) to a rate control strategy. As shown in Table 2 of the article by Carlsson et al the incidence of stroke or TIA was numerically higher in the rhythm control group (5/100) compared to the rate control group (1/100), despite a highly significant 29% absolute increase in patients with sinus rhythm at the end of the study in the rhythm control group compared to the rate control group.

In the HOT CAFÉ, Opolski et al compared a rate and a rhythm control strategy. As shown in table 2 of the article of Opolski et al 3/104 patients suffered from a stroke during the follow-up in the rhythm control group compared to 0/101 in the rate control group.

In the J-RHYTHM trial, Ogawa et al. compared a rhythm control (85% of patients were on class I anti-arrhythmic drugs) to a rate control strategy. As shown in Table 3 of the article by Ogawa et al the incidence of symptomatic stroke was similar in the rhythm control group (9/419) compared to the rate control group (11/404), despite a highly significant 29% absolute increase in patients with sinus rhythm at 3 years in the rhythm control group compared to the rate control group.

In the SAFE-T trial, Singh et al compared amiodarone, sotalol and placebo in the treatment of patients with persistent atrial fibrillation. Amiodarone and sotalol were both significantly more effective than placebo in increasing the time to a recurrence of atrial fibrillation (a widely used measure for rhythm control) ($P < 0.001$). Amiodarone was six times as effective as sotalol in the intention-to-treat analysis ($P < 0.001$) and four times as effective in the analysis according to the treatment actually received ($P < 0.001$). Despite this effective rhythm control the number of strokes per 100 patient-years of follow-up were similar in all groups for amiodarone: 2.06 major, sotalol: 2.71, and placebo: 1.91 with the lowest rate observed in the placebo group, which had the highest rate of recurrence of atrial fibrillation (calculated from bottom of last paragraph on page 1866)).

Therefore, administering a drug for preventing atrial fibrillation cannot be considered as implying a prevention of stroke, according to the current knowledge in the Art. Unexpectedly, dronedarone has demonstrated, in the ATHENA trial (Hohnloser et al.), its ability to reduce the incidence of stroke. The effect now seen with dronedarone is
5 not based upon rhythm control alone but on the unique combination of properties of dronedarone, which include but are not limited to: effective rhythm control, heart rate lowering effects, blood pressure lowering effects, direct effects on the endothelial function and others.

10 The Inventors have now clinically proven that dronedarone reduces the occurrence of stroke while this was not demonstrated for other antiarrhythmic compounds.

The subject of the instant invention is the use of dronedarone or one of its
15 pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of stroke or transient ischemic attack notably in patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

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

In contrast to cerebral circulatory insufficiency, which is a chronic disease with slowly deteriorating cognitive function a stroke is an acutely or subacutely evolving
25 neurological deficit of cerebrovascular cause defined by symptoms that persists beyond 24 hours due to a disturbance in the blood vessels of the brain or defined by imaging of an acute clinically relevant brain lesion in patients with rapidly vanishing symptoms.

This can be due to ischemia (lack of blood supply) caused by thrombosis or
30 embolism, or due to a haemorrhage. (R.L. Sacco et al., Stroke, 2006; vol. 37 p.577-617)

Stroke can cause permanent neurological damage or death. It is the leading cause of adult disability in the United States and Europe.

Risk factors for stroke include advanced age, hypertension, previous stroke or transient ischemic attack (TIA), diabetes, high cholesterol, cigarette smoking, atrial
35 fibrillation, etc. Hypertension is the most important modifiable risk factor of stroke.

21

The symptoms of a stroke are similar to those of a transient ischemic attack but last more than 24 hours.

The main strokes are ischemic or hemorrhagic strokes. Ischemic strokes are
5 more frequent and in some case could become hemorrhagic strokes.

In an embodiment, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of ischemic stroke notably in patients with a history of atrial fibrillation or
10 atrial flutter.

More precisely, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of about 35% of stroke or transient ischemic attack in patients with a history
15 of atrial fibrillation or atrial flutter.

More precisely, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of about 35 % of stroke in patients with a history of atrial fibrillation or atrial
20 flutter.

In another embodiment, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of fatal stroke.
25

A fatal stroke is defined as a stroke leading to death.

In another embodiment, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of stroke, acute coronary syndrome and death or cardiovascular death.
30

In another embodiment, the invention relates to the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for the preparation of a medicament for the prevention of acute coronary syndrome (ACS).
35

The composite endpoint of stroke, acute coronary syndrome and death or cardiovascular death is a classical outcome measure in cardiovascular outcomes trials also called MACE (major adverse cardiovascular events) endpoint. The inclusion of this endpoint, shows the broader impact and relevance of the finding on stroke.

5 The data on ACS alone are connected to stroke, by the fact that both are ischemic events.

In terms of clinical study, the prevention of " stroke, acute coronary syndrome and death or cardiovascular death " constitute what are referred to as composite
10 criteria or a combined endpoint.

The percentages above correspond to an average.

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

The treated patients may be patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter.

20 The expression « with a history of atrial fibrillation or atrial flutter » means a patient who has previously manifested at least one symptom of atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (AFL) and who can be either in sinus rhythm or in atrial fibrillation or atrial flutter at the time of dronedarone administration.

25 It will also be specified that the expression " patients having a history of atrial fibrillation or atrial flutter", "patients with a history of or a current atrial fibrillation or flutter" or "patients with a recent history of or a current atrial fibrillation or flutter" or "patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" or "patients with a history of, or a current paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" or "patients
30 with a recent history of, or a current paroxysmal or persistent atrial fibrillation or flutter" or "patients with paroxysmal or intermittent atrial fibrillation or atrial flutter and a recent episode of atrial fibrillation or atrial flutter, who are in sinus rhythm or who will be cardioverted" or "patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation or atrial flutter and a recent episode of atrial fibrillation or atrial flutter, who are in sinus rhythm or who
35 will be cardioverted" means a patient who, in the past, has presented one or more

23

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
5 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.

It will also be specified that the terms "persistent" and intermittent" are
10 equivalent.

Patients in "permanent atrial fibrillation or flutter" are patients that have all scheduled ECGs in this rhythm throughout the period the dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

15 Among the patients with a recent history of, or a current atrial fibrillation or atrial flutter, mention may be made of patients with a recent history of, or a current, non permanent atrial fibrillation or flutter.

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

Among patients with a history of atrial fibrillation or atrial flutter, mention may be made of patients who further have at least one of the following risk factors :

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

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 following diseases:

- 35 - hypertension,

- structural heart disease,
 - tachycardia,
 - coronary heart disease,
 - non-rheumatic valvular heart disease,
 - 5 - ischemic dilated cardiomyopathy,
 - a history of ablation for AF/AFL for example catheter ablation or surgical ablation,
 - supra-ventricular tachycardia other than AF/AFL,
 - history of cardiac valve surgery,
 - 10 - non-ischemic dilated cardiomyopathy,
 - hypertrophic cardiomyopathy,
 - rheumatic valvular heart disease,
 - sustained ventricular tachycardia,
 - congenital heart disease,
 - 15 - 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:
- a pacemaker,
 - 20 - an implanted cardioverter defibrillator.

Mention may be made that congestive heart failure is a sub-group of structural heart disease.

- 25 Another object of the invention is a pharmaceutical composition which comprises, as active principle, dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts. This pharmaceutical composition comprises an effective dose of at least one compound of formula (I) according to the invention, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, and at least one
- 30 pharmaceutically acceptable excipient. Said excipients are chosen according to the pharmaceutical form and the administration route desired, among usual excipients known to one of skill in the art.

- In the pharmaceutical compositions according to the invention for the oral,
- 35 sublingual, sub-cutaneous, intramuscular, intra-venous, topical, local, intratracheal,

intranasal, transdermal or rectal administration, dronedarone or one of its salt, solvate or 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, 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.

For its use in therapeutics, dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts are incorporated in pharmaceuticals compositions.

These pharmaceutical compositions comprise an effective dose of at least dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

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

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

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

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

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

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

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

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

27

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

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

5

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

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

10

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

15

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

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 administration route, the weight, the disease, the body surface, the cardiac output and response of the patient.

20

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

25

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

Figure 1 represents Kaplan Meier cumulative incidence curves of time to first stroke or TIA according to the on-treatment analysis of 30 months;

30

Figure 2 represents Kaplan Meier cumulative incidence curves of time to first stroke according to the on-treatment analysis of 30 months.

Efficacy of dronedarone and its pharmaceutically acceptable salts versus placebo for the prevention of stroke was provided via dronedarone hydrochloride during a

35

prospective, multinational, double-blind, randomized, multi-center, placebo-controlled, parallel group trial.

I. Selection of patients

5

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

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

Inclusion criteria :

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

- age equal to or greater than 70 years,
- hypertension (taking antihypertensives of at least two different classes),
- diabetes,
- history of cerebral stroke (transient ischemic event or completed cerebral stroke) or of systemic embolism,
- left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by echocardiography,
- left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

25

or

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

30

- o hypertension (taking antihypertensives of at least two different classes),
- o diabetes,
- o history of cerebral stroke (transient ischemic event or completed cerebral stroke) or of systemic embolism,

13

- left atrial diameter greater than or equal to 50 mm measured by echocardiography,
- left ventricular ejection fraction less than 40%, measured by two-dimensional echography;

5

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

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

II. Duration and treatment

Study drug treatment units (placebo or dronedarone hydrochloride
15 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.

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

III. Results

Results were calculated using non-parametric Kaplan-Meier estimate.
25 Cox's proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio also called relative risk.

Relative risk (RR) is the ratio between the risk of having a stroke (or transient ischemic attack (TIA)) for patients treated with dronedarone and the risk of having a stroke (or
30 transient ischemic attack (TIA)) for patients treated with placebo.

Percentage of decrease of an event is calculated as follow:

$$x = 1 - RR.$$

35

Results relating to the prevention of stroke or transient ischemic attack (TIA)

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

5

80 stroke or TIA events were reported in the placebo group versus 52 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.65, i.e. a decrease of the relative risk of stroke or TIA of 35%.

10

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

Results relating to the prevention of stroke

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

70 stroke events were reported in the placebo group versus 45 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

20 Calculated relative risk was equal to 0.65, i.e. a decrease of the relative risk of stroke of 35%.

Figure 2 shows that the effect of dronedarone occurred early and increased over time.

25 Results relating to the prevention of ischemic stroke

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

30 49 stroke events were reported in the placebo group versus 33 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.68, i.e. a decrease of the relative risk of ischemic stroke of 32%.

35

Results relating to the prevention of fatal stroke

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

5

18 fatal stroke events were reported in the placebo group versus 11 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.62, i.e. a decrease of the relative risk of fatal stroke of 38%.

10

Results relating to the prevention of stroke, Acute Coronary Syndrome (ACS) or death

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

15

262 events were reported in the placebo group versus 196 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.68, i.e. a decrease of the relative risk of stroke, Acute Coronary Syndrome (ACS) or death of 25%.

20

Results relating to the prevention of stroke, Acute Coronary Syndrome (ACS) or cardiovascular death

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

25

216 events were reported in the placebo group versus 147 in the group treated with dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.68, i.e. a decrease of the relative risk of stroke, Acute Coronary Syndrome (ACS) or cardiovascular death of 32%.

30

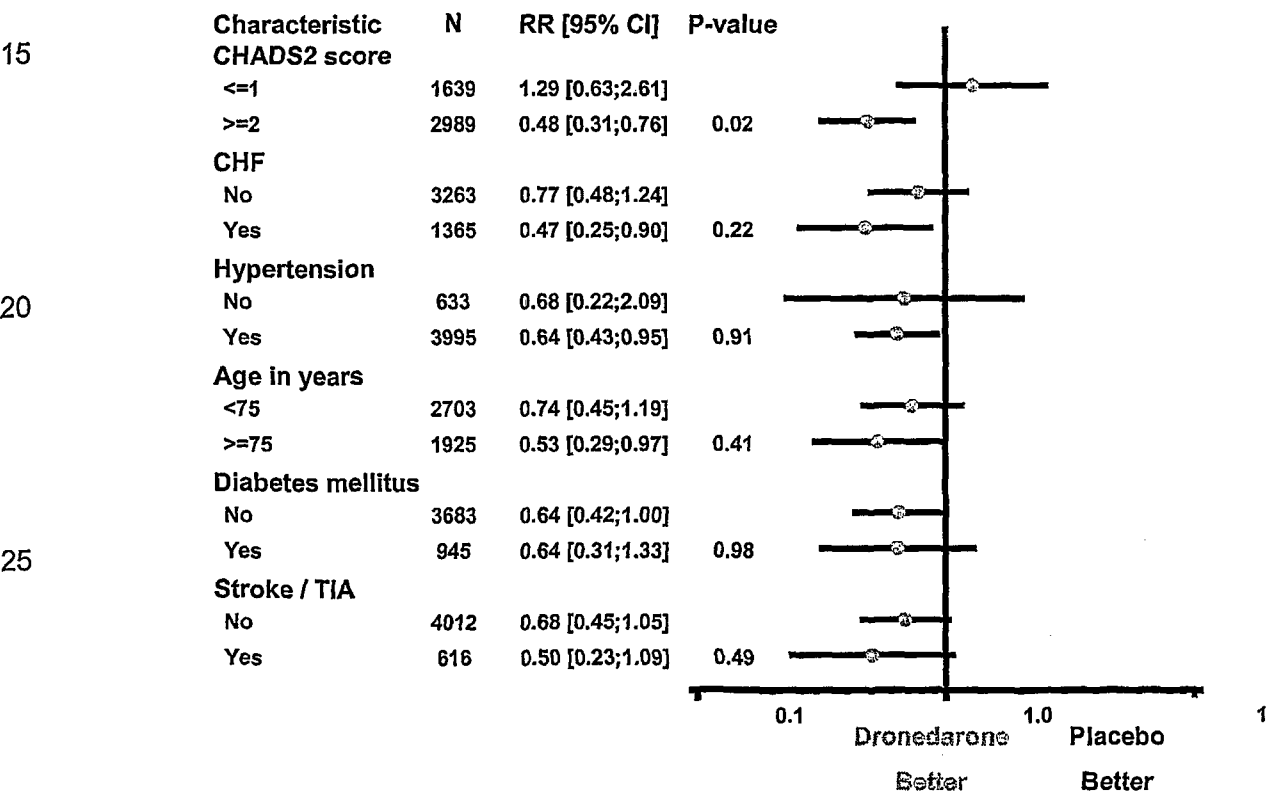
Results relating to the prevention of cardiovascular hospitalization for Acute Coronary Syndrome (ACS)

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

89 ACS events were reported in the placebo group versus 62 in the group treated with
dronedarone hydrochloride.

Calculated relative risk was equal to 0.70, i.e. a decrease of the relative risk of
10 cardiovascular hospitalization for Acute Coronary Syndrome of 30%.

Results relating to the prevention of stroke for patient with additional risk factors such
CHADS2 score, CHF, hypertension, age, diabetes mellitus, previous stroke or TIA



The CHADS2 score, which is calculated by assigning 1 point each for the
presence of congestive heart failure, hypertension, age 75 years or older, and diabetes
mellitus and by assigning 2 points for history of stroke or TIA characterizes the risk of
stroke in patients with AF. The higher the CHADS2 score the higher the risk of stroke.

35 Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P.

33

WO 2010/015939

PCT/IB2009/006831

17

Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation 2004;110:2287-92.

CLAIMS

1. Use of dronedarone for the preparation of a medicament for the prevention of stroke or transient ischemic attack.

5

2. Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for the prevention of stroke.

3. Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for the prevention of about 35 % of stroke.

10

4. Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for the prevention of acute coronary syndrome.

5. Use according to claim 1 for the preparation of a medicament for the prevention of fatal stroke.

15

6. Use according to any one of claims 1 to 5, wherein said prevention is provided to patients with a history of, or a current atrial fibrillation or atrial flutter.

20

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

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

25

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

30

- hypertension,
- structural heart disease,
- tachycardia,

35

35

19

- coronary heart disease,
- non-rheumatic valvular heart disease,
- ischemic dilated cardiomyopathy,
- ablation for AF/AFL,
- 5 - supra-ventricular tachycardia other than AF/AFL,
- history of cardiac valve surgery,
- non-ischemic dilated cardiomyopathy,
- hypertrophic cardiomyopathy,
- rheumatic valvular heart disease,
- 10 - sustained ventricular tachycardia,
- congenital heart disease,
- ablation for other reason than AF/AFL,
- ventricular fibrillation,

and/or at least a cardiac device chosen among:

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

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

20

10. Method of prevention of stroke which comprises the administration to a patient of an effective dose of at least dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts.

1/1

FIGURE 1

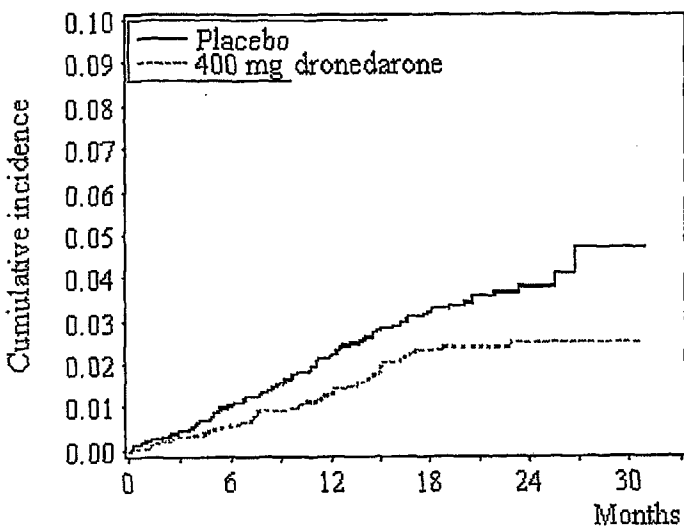
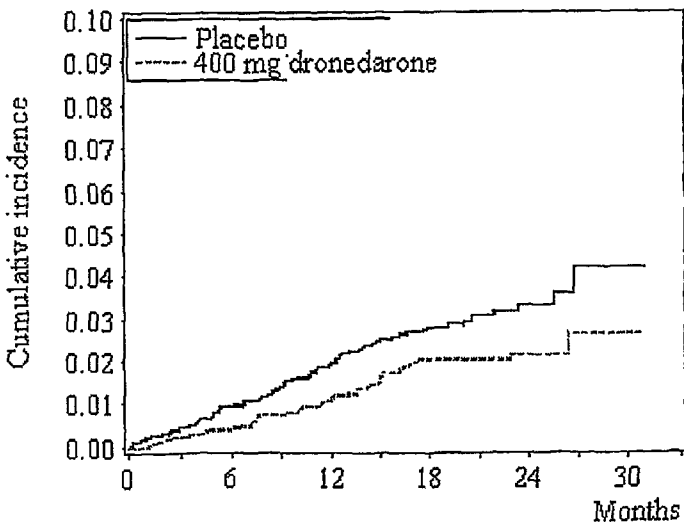


FIGURE 2



**USO DE DRONEDARONA PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO
PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO**

La presente invención se refiere al uso de dronedarona para la preparación de
5 un medicamento para la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio.

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

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

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
15 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 del envejecimiento
de la población.

AF es una condición en la que las cámaras superiores del corazón laten de
forma descoordinada y desorganizada, lo que resulta en un ritmo muy irregular y
20 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. Pero el ictus
25 también puede complicar otras condiciones como por ejemplo la hipertensión. Los
ictus hemorrágicos también pueden ser una complicación del tratamiento con un
anticoagulante recetado para prevenir la formación de trombos en particular en
pacientes con AF.

Un ataque isquémico transitorio (TIA) está causado por la alteración transitoria
30 del suministro de sangre a un área del cerebro, lo que resulta en una disfunción
neurológica breve que persiste habitualmente durante menos de 1 hora algunas veces
hasta 24 horas; si los síntomas persisten durante más tiempo se clasifica como un
ictus.

Los ataques isquémicos transitorios se consideran frecuentemente como una
35 advertencia de un ictus venidero. Aproximadamente un tercio de los pacientes con

ataque isquémico transitorio tendrán ataques isquémicos transitorios recurrentes y otro
tercio un ictus debido a una pérdida permanente de células nerviosas.

La causa más común de un ataque isquémico transitorio es un émbolo
(coágulo de sangre) que ocluye una arteria en el cerebro. Esto puede surgir a partir de
5 una placa aterosclerótica en una de las dos arterias carótidas o del corazón por
ejemplo en el caso de una fibrilación auricular.

Los síntomas más frecuentes incluyen amaurosis temporal (pérdida de visión);
afasia (habla dificultosa); hemiparesis (debilidad en un lado del cuerpo; parestesia
(adormecimiento), de un lado del cuerpo.

10

AF es cada vez más frecuente con el aumento de edad y frecuentemente está
causada 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
15 próximos 20 años. Sin una gestión apropiada, AF puede conducir a complicaciones
serias, tales como ictus y fallo cardíaco congestivo.

Como la mayoría de los estudios no evalúan las complicaciones asociadas con
la fibrilación auricular tales como ictus, se desconoce el efecto de los fármacos
20 antiarrítmicos sobre estos puntos finales (Cochrane Collaboration, The Cochrane
Library, 2008, 2).

Además, dos estudios amplios que incluyen fármacos antiarrítmicos en
pacientes AF, AFFIRM (D.G. Wyse et al., The New England Journal of Medicine, 2002,
25 vol. 347, p.1825-1833) y AF-CHF (D. Roy et al., The New England Journal of Medicine,
2008, vol. 358, p.2667-2677), no mostraron una diferencia significativa en las
proporciones de ictus entre los grupos de velocidad y ritmo (el fármaco antiarrítmico
recomendado en el grupo de ritmo fue principalmente amiodarona).

30 Los eventos tromboembólicos incluyendo ictus son complicaciones importantes en los
pacientes con fibrilación auricular. La etiología de estos eventos tromboembólicos no
se entiende completamente. Según la hipótesis principal la fibrilación auricular da lugar
a estasis sanguínea en la aurícula, lo que estimula la formación de coágulos
sanguíneos y causa de esta manera eventos tromboembólicos como ictus si los
35 coágulos sanguíneos alcanzan la circulación sistémica. Por lo tanto, se pensó que la

prevención de la fibrilación auricular o la anticoagulación evitaría los eventos tromboembólicos y los ictus. Numerosos estudios clínicos han confirmado que una anticoagulación apropiada puede prevenir los eventos tromboembólicos incluyendo los ictus (Fuster et al.). Sin embargo, todos los ensayos clínicos aleatorizados que utilizan fármacos antiarrítmicos no mostraron una reducción en la incidencia de ictus, a pesar de mantener eficazmente el ritmo sinusal en el grupo de control del ritmo o de tratamiento.

Por ejemplo, en el estudio AFFIRM, Wyse et al. compararon una estrategia de control del ritmo (siendo 63% amiodarona y 41% sotalol los fármacos antiarrítmicos más comúnmente utilizados) con una estrategia de control de la velocidad. Como se muestra en la Tabla 3 del artículo de Wyse et al la incidencia de ictus o TIA fue similar en el grupo de control del ritmo (80/2.033) comparado con el grupo de control de la velocidad (77/2.027), a pesar del mayor número de pacientes en el grupo de control del ritmo (63%) en ritmo sinusal después de 5 años comparado con el grupo de control de la velocidad (35%).

En el estudio STAF, Carlsson et al. compararon una estrategia de control del ritmo (42% amiodarona) con una estrategia de control de la velocidad. Como se muestra en la Tabla 2 del artículo de Carlsson et al la incidencia de ictus o TIA fue numéricamente superior en el grupo de control del ritmo (5/100) comparado con el grupo de control de la velocidad (1/100), a pesar de un incremento absoluto del 29% altamente significativo en pacientes con ritmo sinusal al final del estudio en el grupo de control del ritmo comparado con el grupo de control de la velocidad.

En el HOT CAFÉ, Opolski et al compararon una estrategia de control de la velocidad y del ritmo. Como se muestra en la tabla 2 del artículo de Opolski et al 3/104 pacientes padecieron un ictus durante el seguimiento en el grupo de control del ritmo comparado con 0/101 en el grupo de control de la velocidad.

En el estudio J-RHYTHM, Ogawa et al. compararon una estrategia de control del ritmo (85% de los pacientes estaban con fármacos anti-arrítmicos de clase I) con una estrategia de control de la velocidad. Como se muestra en la Tabla 3 del artículo de Ogawa et al la incidencia de ictus sintomático fue similar en el grupo de control del ritmo (9/419) comparado con el grupo de control de la velocidad (11/404), a pesar de un incremento absoluto del 29% altamente significativo en pacientes con ritmo sinusal a los 3 años en el grupo de control del ritmo comparado con el grupo de control de la velocidad.

En el estudio SAFE-T, Singh et al compararon amiodarona, sotalol y placebo en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular persistente. La amiodarona y el sotalol fueron los dos significativamente más eficaces que el placebo incrementando el tiempo hasta una recurrencia de fibrilación auricular (una medida ampliamente usada para el control del ritmo) ($P<0,001$). La amiodarona fue seis veces más eficaz que el sotalol en el análisis intención para tratar ($P<0,001$) y cuatro veces más eficaz en el análisis según el tratamiento que se está recibiendo ($P<0,001$). A pesar de este control del ritmo eficaz el número de ictus por 100 paciente-año del seguimiento fue similar en todos los grupos para la amiodarona: 2,06, sotalol: 2,71, y placebo: 1,91 con la proporción más baja observada en el grupo placebo, que tenía la proporción más alta de recurrencia de fibrilación auricular (calculada a partir de la parte final del último párrafo de la página 1866)).

Por lo tanto, la administración de un fármaco para prevenir la fibrilación auricular no puede considerarse que implique una prevención del ictus, según el conocimiento actual en la técnica. Inesperadamente, la dronedarona ha demostrado, en el estudio ATHENA (Hohnloser et al.), su capacidad para reducir la incidencia de ictus. El efecto observado ahora con la dronedarona no está basado sólo en el control del ritmo sino en la combinación única de las propiedades de la dronedarona, que incluyen pero no están limitadas a: control eficaz del ritmo, efectos de disminución de la velocidad cardiaca, efectos de disminución de la presión sanguínea, efectos directos en la función endotelial y otros.

Los Inventores han demostrado ahora clínicamente que la dronedarona reduce la ocurrencia de ictus lo que no se ha demostrado para otros compuestos antiarrítmicos.

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 la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio particularmente en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

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

A diferencia de la insuficiencia circulatoria cerebral, que es una enfermedad crónica con la función cognitiva deteriorándose lentamente un ictus es un déficit neurológico que se desarrolla de manera aguda o subaguda de causa cerebrovascular definido por síntomas que persisten más allá de 24 horas debido a una alteración de los vasos sanguíneos del cerebro o definido por la obtención de imágenes de una lesión cerebral aguda relevante clínicamente en pacientes con síntomas que desaparecen rápidamente.

Esto puede deberse a isquemia (falta de suministro de sangre) causada por trombosis o embolismo, o debida a una hemorragia. (R.L. Sacco et al., Stroke, 2006; vol. 37 p.577-617)

El ictus puede causar un daño neurológico permanente o la muerte. Es la causa principal de discapacidad en los adultos en los Estados Unidos y Europa.

Los factores de riesgo para el ictus incluyen edad avanzada, hipertensión, ictus o ataque isquémico transitorio (TIA) previo, diabetes, colesterol alto, fumar cigarrillos, fibrilación auricular, etc. La hipertensión es el factor de riesgo modificable más importante de ictus.

Los síntomas de un ictus son similares a los de un ataque isquémico transitorio pero duran más de 24 horas.

Los ictus principales son ictus isquémicos o hemorrágicos. Los ictus isquémicos son más frecuentes y en algunos casos pueden convertirse en ictus hemorrágicos.

En una realización, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus isquémico principalmente en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Más precisamente, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de aproximadamente 35% de ictus o ataque isquémico transitorio en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Más precisamente, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de aproximadamente 35% de ictus en pacientes con historial de fibrilación auricular o aleteo auricular.

5

En otra realización, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus fatal.

10

Un ictus fatal se define como un ictus que da lugar a la muerte.

En otra realización, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus, síndrome coronario agudo y muerte o muerte cardiovascular.

15

En otra realización, la invención se refiere al uso de dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención de síndrome coronario agudo (ACS).

20

El punto final compuesto de ictus, síndrome coronario agudo y muerte o muerte cardiovascular es una medida de resultado clásica en estudios de resultados cardiovasculares también denominado punto final MACE (eventos adversos cardiovasculares principales). La inclusión de este punto final, muestra el impacto y relevancia más amplias del descubrimiento en el ictus.

25

Los datos de ACS solos están asociados con el ictus, por el hecho de que ambos son eventos isquémicos.

En términos de estudio clínico, la prevención de " ictus, síndrome coronario agudo y muerte o muerte cardiovascular " constituyen lo que se refiere como criterios

30

compuestos o un punto final combinado.

Los porcentajes anteriores corresponden a un valor medio.

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

35

Los pacientes tratados pueden ser pacientes con un historial de fibrilación auricular o de aleteo auricular.

5 La expresión « con un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular » significa un paciente que previamente ha manifestado al menos un síntoma de fibrilación auricular (AF) o aleteo auricular (AFL) y que puede estar en ritmo sinusal o en fibrilación auricular o aleteo auricular en el momento de la administración de dronedarona.

10

También se especificará que la expresión " pacientes que tienen un historial de fibrilación auricular o aleteo auricular", "pacientes con un historial de o una fibrilación o aleteo auricular actual" o "pacientes con un historial reciente de o una fibrilación o aleteo auricular actual" o "pacientes con fibrilación o aleteo auricular paroxismal o persistente" o "pacientes con un historial de, o una fibrilación o aleteo auricular paroxismal o persistente o "pacientes con un historial reciente de, o fibrilación o aleteo auricular paroxismal o persistente" o " pacientes con fibrilación o aleteo auricular paroxismal o intermitente y un episodio reciente de fibrilación auricular o aleteo auricular, que están en ritmo sinusal o que se someterán a cardioversión" o " pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular paroxismal o persistente y un episodio reciente de fibrilación auricular o aleteo auricular, que están en ritmo sinusal o que se someterán a cardioversión", significa un paciente que, en el pasado, ha presentado uno o más episodios de fibrilación o aleteo auricular y/o que padece fibrilación auricular o aleteo auricular en el momento en el que se usa la dronedarona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta. Más particularmente, esta expresión significa
25 pacientes con documentación de haber estado tanto en fibrilación o aleteo auricular y ritmo sinusal dentro de los 6 meses anteriores al comienzo del tratamiento. Los pacientes podrían estar bien en ritmo sinusal, o en fibrilación o aleteo auricular en el momento en el que se inicia la dronedarona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.
30 ésta.

También se especificará que los términos "persistente" e intermitente" son equivalentes.

Los pacientes en "fibrilación o aleteo auricular permanente" son pacientes que tienen todos los ECG programados en este ritmo durante el periodo en el que se administra la dronedarona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

- 5 Entre los pacientes con un historial reciente de, o una fibrilación auricular o aleteo auricular actual, pueden mencionarse los pacientes con un historial reciente de, o una fibrilación o aleteo auricular actual no permanente.

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

Entre los pacientes con 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 :

- 15 - edad, particularmente 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 de 50 mm por ecocardiografía,
20 - fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40% por ecocardiografía
 2D.

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

- hipertensión,
 - enfermedad cardíaca estructural,
 - taquicardia,
 - enfermedad cardíaca coronaria,
30 - enfermedad cardíaca no reumática valvular,
 - cardiomiopatía dilatada isquémica,
 - un historial de ablación por AF/AFL, por ejemplo ablación por catéter o ablación quirúrgica,
 - taquicardia supra-ventricular distinta de AF/AFL,
35 - historial de cirugía de las válvulas cardíacas,

- cardiomiopatía dilatada no isquémica,
- cardiomiopatía hipertrófica,
- enfermedad cardíaca reumática valvular,
- taquicardia ventricular sostenida,
- 5 - enfermedad cardíaca congénita,
- un historial de ablación por una razón distinta de AF/AFL, por ejemplo ablación por catéter,
- fibrilación ventricular,

y/o al menos un dispositivo cardíaco elegido de:

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

Puede mencionarse que el fallo cardíaco congestivo es un subgrupo de enfermedad cardíaca estructural.

15

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según la invención, o una sal de adición de éste con una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de éste, y al menos un excipiente

20 farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y la vía de administración deseada, entre los excipientes habituales conocidos por un experto en la técnica.

- 25 En las composiciones farmacéuticas según la invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, la dronedarona o una de sus sales, solvato o hidrato, puede administrarse como una forma de dosificación unitaria, mezclada con excipientes farmacéuticos habituales, a animales y seres humanos para la prevención
- 30 o para el tratamiento de los estados patológicos mencionados anteriormente. Las formas de dosificación unitarias apropiadas comprenden las formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, las formas adaptadas para inhalación, tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular
- 35 o intravenosa, las formas rectales y los implantes. Para aplicación tópica, los

compuestos de la invención pueden utilizarse como cremas, geles, pomadas o lociones.

Para su uso en terapéutica, la dronedarona y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables se incorporan en composiciones farmacéuticas.

Estas composiciones farmacéuticas comprenden una dosis eficaz de al menos dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y la vía de
10 administración deseada, entre los excipientes habituales conocidos por un experto en la técnica.

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

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

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

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

5 Dicha composición farmacéutica puede proporcionarse una o dos veces al día con alimentos.

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

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

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

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

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

- 15 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.

- 20 La presente invención se refiere también a un método de prevención del ictus que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de al menos dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

La Figura 1 representa curvas de incidencia acumulativa de Kaplan Meier del tiempo hasta el primer ictus o TIA según el análisis del periodo de tratamiento de 30 meses;

- 30 La Figura 2 representa curvas de incidencia acumulativa de Kaplan Meier del tiempo hasta el primer ictus según el análisis del periodo de tratamiento de 30 meses.

La eficacia de la dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables frente al placebo para la prevención de ictus se proporcionó mediante el hidrocloreto de

dronedarona durante un ensayo prospectivo, multinacional, doble ciego, aleatorizado, multicentro, controlado con placebo, de grupos paralelos.

I. Selección de pacientes

5

Los pacientes elegibles tienen 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.

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

Criterios de inclusión:

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

- edad igual o superior a 70 años,
- hipertensión (tomando antihipertensores de al menos dos clases diferentes),

20

- diabetes,
- historial de ictus cerebral (evento isquémico transitorio o ictus cerebral completo) o de embolismo sistémico,
- diámetro auricular izquierdo mayor de o igual a 50 mm medido por ecocardiografía,

25

- fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%, medida por ecografía bidimensional.

o

30

- edad igual a o superior a 70, o incluso superior a 75, posiblemente combinada con al menos uno de los factores de riesgo siguientes:
 - o hipertensión (tomando antihipertensores de al menos dos clases diferentes),
 - o diabetes,

- historial de ictus cerebral (evento isquémico transitorio o ictus cerebral completo) o de embolismo sistémico,
- diámetro auricular izquierdo mayor de o igual a 50 mm medido por ecocardiografía,
- 5 ○ fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%, medida por ecografía bidimensional;

- 2) disponibilidad de un electrocardiograma en los últimos seis meses, que muestre que el paciente estaba o está en fibrilación/aleteo auricular,
- 10
- 3) disponibilidad de un electrocardiograma en los últimos seis meses, que muestre que el paciente estaba o está en ritmo sinusal.

II. Duración y tratamiento

- 15
- Las unidades de tratamiento del fármaco de estudio (placebo o hidrocloreto de dronedarona que corresponden a 400 mg de base) eran tales que cada paciente tomaba un comprimido por la mañana durante o poco después del desayuno y un comprimido por la tarde durante o poco después de la cena.

- 20
- La duración del tratamiento dependía del momento del reclutamiento de cada paciente en el ensayo y podía estar comprendido entre 12 meses y 30 meses.

III. Resultados

- 25
- Los resultados se calcularon usando una estimación de Kaplan-Meier no paramétrica.

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

- 30
- El riesgo relativo (RR) es la proporción entre el riesgo de tener un ictus (o ataque isquémico transitorio (TIA)) para pacientes tratados con dronedarona y el riesgo de tener un ictus (o ataque isquémico transitorio (TIA)) para pacientes tratados con placebo.

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

$$x = 1 - RR.$$

5

Resultados respecto a la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio (TIA)

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

10

Se registraron 80 eventos de ictus o TIA en el grupo placebo frente a 52 en el grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,65, es decir, una disminución del riesgo relativo de ictus o TIA de 35%.

15

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

Resultados respecto a la prevención de ictus

20

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

Se registraron 70 eventos de ictus en el grupo placebo frente a 45 en el grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

25

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,65, es decir, una disminución del riesgo relativo de ictus de 35%.

La Figura 2 muestra que el efecto de la dronedarona se producía pronto y aumentaba en el tiempo.

30

Resultados respecto a la prevención de ictus isquémico

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloruro de dronedarona.

35

Se registraron 49 eventos de ictus en el grupo placebo frente a 33 en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,68, es decir, una disminución del riesgo
5 relativo de ictus isquémico de 32%.

Resultados respecto a la prevención de ictus fatal

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con
10 hidrocloreuro de dronedarona.

Se registraron 18 eventos de ictus fatal en el grupo placebo frente a 11 en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,62, es decir, una disminución del riesgo
15 relativo de ictus fatal de 38%.

Resultados respecto a la prevención de ictus, Síndrome Coronario Agudo (ACS) o muerte

20 De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

Se registraron 262 eventos en el grupo placebo frente a 196 en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

25 El riesgo relativo calculado fue igual a 0,68, es decir, una disminución del riesgo relativo de ictus, Síndrome Coronario Agudo (ACS) o muerte de 25%.

Resultados respecto a la prevención de ictus, Síndrome Coronario Agudo (ACS) o muerte cardiovascular

30

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

Se registraron 216 eventos en el grupo placebo frente a 147 en el grupo tratado con
35 hidrocloreuro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,68, es decir, una disminución del riesgo relativo de ictus, Síndrome Coronario Agudo (ACS) o muerte cardiovascular de 32%.

Resultados respecto a la prevención de hospitalización cardiovascular por Síndrome

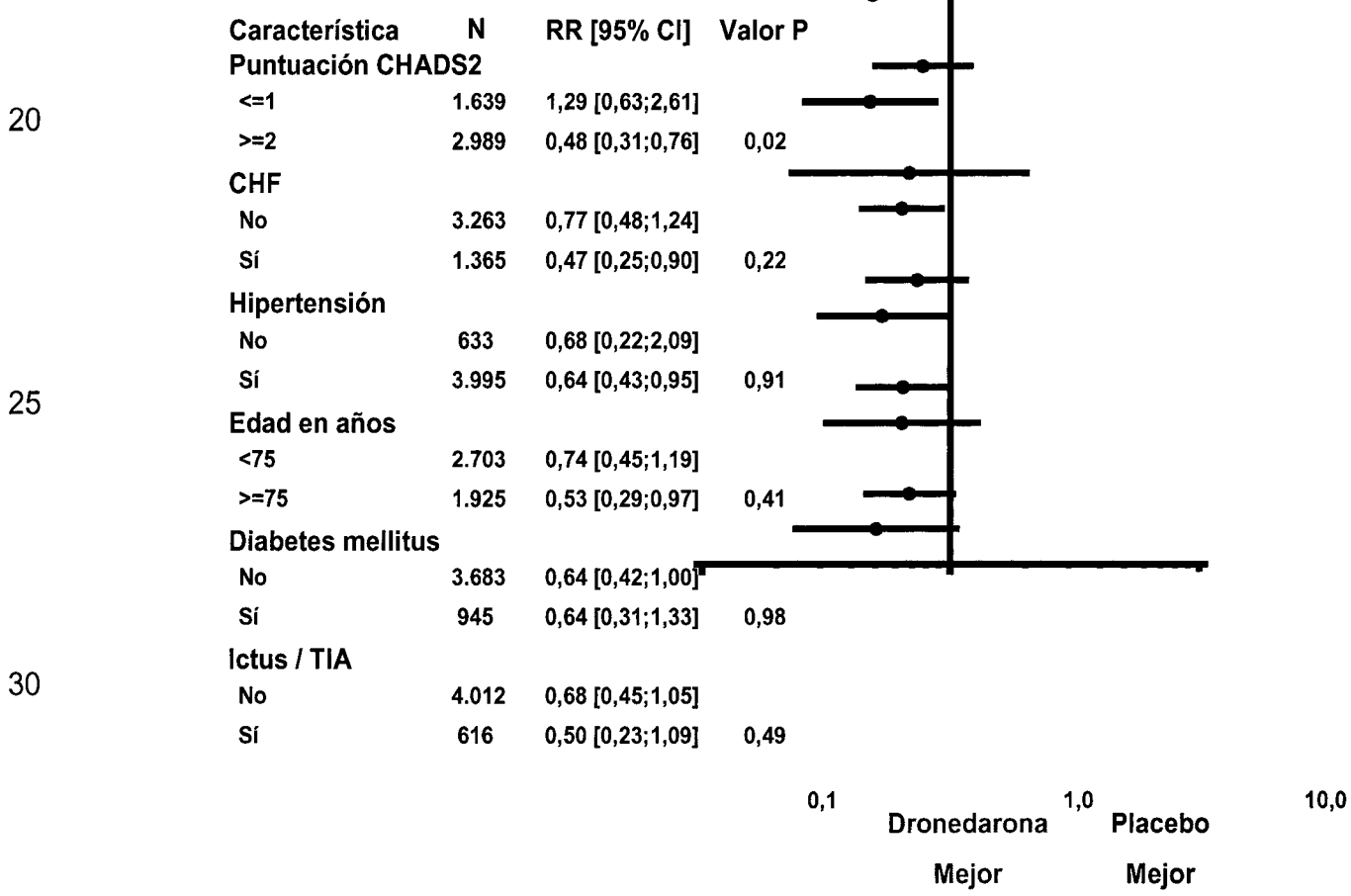
5 Coronario Agudo (ACS)

De los 4.628 pacientes incluidos en el estudio, 2.301 eran parte del grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

10 Se registraron 89 eventos ACS en el grupo placebo frente a 62 en el grupo tratado con hidrocloreuro de dronedarona.

El riesgo relativo calculado fue igual a 0,70, es decir, una disminución del riesgo relativo de hospitalización cardiovascular por Síndrome Coronario Agudo de 30%.

15 Resultados respecto a la prevención de ictus para pacientes con factores de riesgo adicionales como puntuación CHADS2, CHF, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ictus o TIA previo



La puntuación CHADS2, que se calcula asignando 1 punto por cada uno de presencia de fallo cardíaco congestivo, hipertensión, edad 75 años o más, y diabetes mellitus y asignando 2 puntos por historial de ictus o TIA caracteriza el riesgo de ictus en pacientes con AF. Cuanto más alta es la puntuación CHADS2 mayor es el riesgo

5 de ictus. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. *Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation, 2004; 110:2287-92.*

SS

REIVINDICACIONES

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio.

5

2. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus.

3. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de aproximadamente 35 % de ictus.

10

4. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de síndrome coronario agudo.

15

5. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus fatal.

20

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha prevención se proporciona a pacientes con un historial de, o una fibrilación auricular o aleteo auricular actual.

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

25

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

30

2D.

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

35

- hipertensión,

56

- enfermedad cardiaca estructural
- taquicardia,
- enfermedad cardiaca coronaria
- enfermedad cardiaca no reumática valvular,
- 5 - cardiomiopatía dilatada isquémica,
- ablación por AF/AFL,
- taquicardia supra-ventricular distinta de AF/AFL,
- historial de cirugía de las válvulas cardiacas,
- cardiomiopatía dilatada no isquémica,
- 10 - cardiomiopatía hipertrófica,
- enfermedad cardiaca reumática valvular,
- taquicardia ventricular sostenida,
- enfermedad cardiaca congénita
- ablación por una razón distinta de AF/AFL,
- 15 - fibrilación ventricular,

y/o al menos un dispositivo cardiaco elegido de:

- un estimulador cardiaco,
- un desfibrilador cardioverter implantable.

20 **9.** Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para la administración oral, la dosis diaria de dronedarona puede alcanzar 800 mg.

25 **10.** Método de prevención del ictus que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de al menos dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

57

Resumen:

Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio.

FIGURA 1

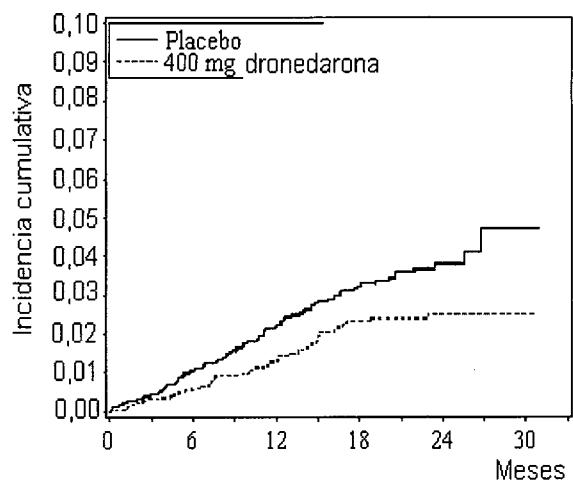
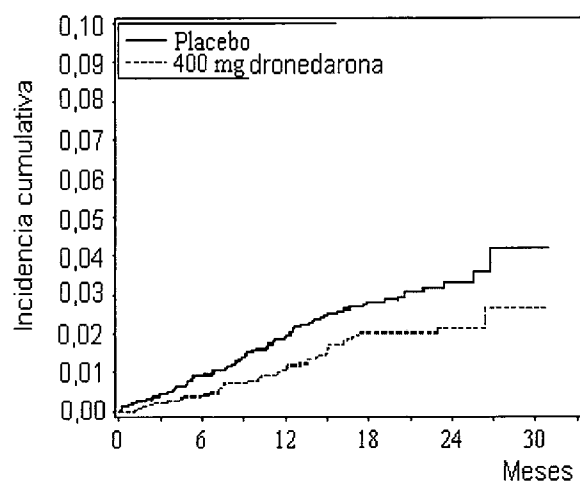


FIGURA 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/343 A61P9/10 A61K9/28

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHWENDER THERESE: "La dronédarone rétablit et maintient le rythme sinusal [Dronedarone establishes and maintains control of sinus rhythm]" REVUE MÉDICALE SUISSE, MÉDECINE & HYGIÈNE, GENEVA, CH, vol. 2, no. 76, 23 August 2006 (2006-08-23), pages 1902-1903, XP008096444 ISSN: 1660-9379 abstract; figure 1 page 1902, right-hand column, lines 9-14, paragraph 1 page 1903, left-hand column, paragraph 2 ----- -/--	1-10

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2009

Date of mailing of the international search report

04/11/2009

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

Madalinska, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAMM ET AL: "Safety considerations in the pharmacological management of atrial fibrillation" INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 127, no. 3, 21 July 2008 (2008-07-21), pages 299-306, XP022794944 ISSN: 0167-5273 [retrieved on 2008-01-08] page 299, left-hand column, line 1, paragraph 2 - page 299, right-hand column, line 2, paragraph 1 page 303, left-hand column, lines 1-4, paragraph 2	1-10
X	----- DAVY J -M ET AL: "The efficacy and safety of dronedarone as a novel rate control agent for the treatment of atrial fibrillation" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 26, no. Suppl. 1, September 2005 (2005-09), pages 505-P3042, XP002509809 & 27TH CONGRESS OF THE EUROPEAN-SOCIETY-OF-CARDIOLOGY; STOCKHOLM, SWEDEN; SEPTEMBER 03 -07, 2005 ISSN: 0195-668X abstract	1-10
Y		1-10
X	----- "Dronedarone: drondarone, SR 33589, SR 33589B" DRUGS IN R & D, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 8, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 171-175, XP008096407 ISSN: 1174-5886 abstract page 174, right-hand column, paragraph 3 - page 175, left-hand column, paragraph 1	1-10
Y		1-10
	----- -/--	

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/006831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PURERFELLNER H: "ATHENA Studie: Vorläufige Ergebnisse und deren mögliche Auswirkungen auf die antiarrhythmische Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern [ATHENA study: Preliminary results and their possible effects on the antiarrhythmic pharmacotherapy in atrial fibrillation]" JOURNAL FUER KARDIOLOGIE; KRAUSE UND PACHERNEGG, PURKERSDORF, AT, vol. 15, no. 7-8, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 253-254, XP008096461 ISSN: 1024-0098 the whole document	1-10
X	WHITE C MICHAEL: "Is dronedarone effective for the prevention of recurrent atrial fibrillation?" NATURE CLINICAL PRACTICE CARDIOVASCULAR MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 5, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 136-137, XP008096446 ISSN: 1743-4297 the whole document	1-10
X	HOHNLOSER STEFAN H ET AL: "Dronedarone significantly decreases the combined endpoint of hospitalization and death in patients with atrial fibrillation" CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, vol. 112, no. 17, Suppl. S, 1 October 2005 (2005-10-01), pages U383-U384, XP008096460 ISSN: 0009-7322 abstract	1-10
Y		1-10
Y	WO 91/16045 A (SMITH KLINE FRENCH LAB [GB]) 31 October 1991 (1991-10-31) abstract page 2, lines 9-23	1-10
P,X	STILES S.: "Athena analysis suggests cut in stroke risk with dronedarone for atrial fib" THE HEART.ORG, [Online] 3 September 2008 (2008-09-03), XP002509840 Retrieved from the Internet: URL: http://www.theheart.org/article/print.do?primaryKey=901685 [retrieved on 2009-01-12] the whole document	1-10

63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/006831

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116045	A	31-10-1991	AT 181668 T 15-07-1999
		AU 653521 B2	06-10-1994
		CA 2081344 A1	27-10-1991
		DE 69131398 D1	05-08-1999
		DE 69131398 T2	02-03-2000
		DK 0526540 T3	22-11-1999
		EP 0526540 A1	10-02-1993
		ES 2134774 T3	16-10-1999
		GR 3031042 T3	31-12-1999
		IE 911383 A1	06-11-1991
		JP 5509293 T	22-12-1993
		JP 2003267890 A	25-09-2003
		PT 97477 A	31-01-1992
		ZA 9103071 A	25-11-1992

64

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2009/006831

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOURON, Estelle
sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 19 May 2010 (19.05.2010)
Applicant's or agent's file reference FR2008/076
International application No. PCT/IB2009/006831

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 03 August 2009 (03.08.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address RADZIK, Davide c/o Sanofi-Aventis 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality IT	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address RADZIK, Davide c/o Sanofi-Aventis Patent Department 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality IT	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Grolier David e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8698
---	--

Facsimile No. +41 22 910 06 10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2009/006831

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOURON, Estelle
sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year)
19 May 2010 (19.05.2010)

Applicant's or agent's file reference
FR2008/076

International application No.
PCT/IB2009/006831

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
03 August 2009 (03.08.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address HAMDANI, Nacéra c/o Sanofi-Aventis Patent Department 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Grolier David e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8698
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2009/006831

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOURON, Estelle
sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year)
19 May 2010 (19.05.2010)

Applicant's or agent's file reference
FR2008/076

International application No.
PCT/IB2009/006831

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
03 August 2009 (03.08.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address GAUDIN, Christophe c/o Sanofi-Aventis Patent Department 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Grolier David
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8698

 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 08290761.9 61/087,803	(32) Fecha 07/08/2008 11/08/2008	(33) País EP US
		(72) Inventor(es) DAVIDE RADZIK Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/03/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/02/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 03/08/2009		N° publicación: WO 2010/015939 A1	
No. de solicitud PCT/IB2009/006831			
(54) Titulo: USO DE DRONEDARONA PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO			

Reivindicación(es):

1. Uso de dronedarona para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus o ataque isquémico transitorio.
2. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus.
3. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de aproximadamente 35 % de ictus.
4. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de síndrome coronario agudo.
5. Uso según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de ictus fatal.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha prevención se proporciona a pacientes con un historial de, o una fibrilación auricular o aleteo auricular actual.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes tienen al menos uno de los factores de riesgo siguientes :
 - edad,
 - hipertensión,
 - diabetes,
 - accidente cerebrovascular o embolismo sistémico previo,
 - diámetro de aurícula izquierda mayor de o igual a 50 mm por ecocardiografía,
 - fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40% por ecocardiografía 2D.
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pacientes tienen factores de riesgo adicionales que corresponden al menos a una de las enfermedades siguientes:
 - hipertensión,
 - enfermedad cardíaca estructural

- taquicardia,
 - enfermedad cardíaca coronaria
 - enfermedad cardíaca no reumática valvular,
 - cardiomiopatía dilatada isquémica,
 - ablación por 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.
9. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para la administración oral, la dosis diaria de dronedarona puede alcanzar 800 mg.
 10. Método de prevención del ictus que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de al menos dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004493

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013463- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 10:58:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 67

COLO: 14775- 841- 169-7.

~~COLO: 09266- 841- 030-8~~

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:39



No. 11-013463-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 10:58:18 Dep. 2020 DIB. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 013463
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/006831
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06105

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 013463


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 ABR. 2011
adpa11