



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

Delegatura de Propiedad Intelectual

División de Nuevas Creaciones

PCT  
OK

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

10-133915

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

UTILIZACION DE DRONEDARONA PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO

PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARRITMIA Y QUE

TIENEN UN INCREMENTO DEL NIVEL DE CREATININA DEBIDO A LA

ADMINISTRACION DE DRONEDARONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

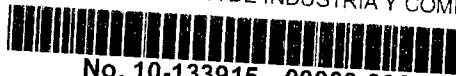
22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

T.H.C.  
20-11-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06      Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII      Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION      Folios: 89

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

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](mailto:clientes@cavelier.com)  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒      NIT ☐  
C.E. ☐      Otro ☐  
Cual   
  
Número 35.456.344      T. P. 23.555

4

INVENTOR (ES)  
(72)

1. Sophie CLAUDEL

c/o Sanofi Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia

2. Christophe GAUDIN

c/o Sanofi Aventis,  
Patent Department,  
174 avenue de France,  
75013 Paris,  
Francia

5

PCT (86)  
Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/005930      Fecha: 28 de abril de 2009  
Publicación Internacional No. WO 2009/133470 A3      Fecha: 5 de noviembre de 2009

6

Título (54)  
UTILIZACIÓN DE DRONEDARONA PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO  
PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARRITMIA Y QUE TIENEN UN  
INCREMENTO DEL NIVEL DE CREATININA DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN  
DE DRONEDARONA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/343

8

Prioridad  
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP  
US

(32) Fecha

28 de abril de 2008  
28 de abril de 2008

(31) Número de Solicitud

08290407.9  
61/048.732

9

Comprobante de pago No.: 10-89,904  
Comprobante de pago No.: 10-88,020  
Comprobante de pago No.: 10-89,801  
Comprobante de pago No.: 10-89,973  
Comprobante de pago No.: 10-89,972

Fecha: 25 de octubre de 2010  
Fecha: 20 de octubre de 2010  
Fecha: 25 de octubre de 2010  
Fecha: 25 de octubre de 2010  
Fecha: 25 de octubre de 2010

Nuevo Título ➔ UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-N-BUTIL-3-[4-(3-DI-N-BUTILAMINOPROPOXI)BENZOIL]-5-METILSULFONAMIDO-BENZOFURANO  
Y SUS SALES ACEPTABLES FARMACÉUTICAMENTE

2

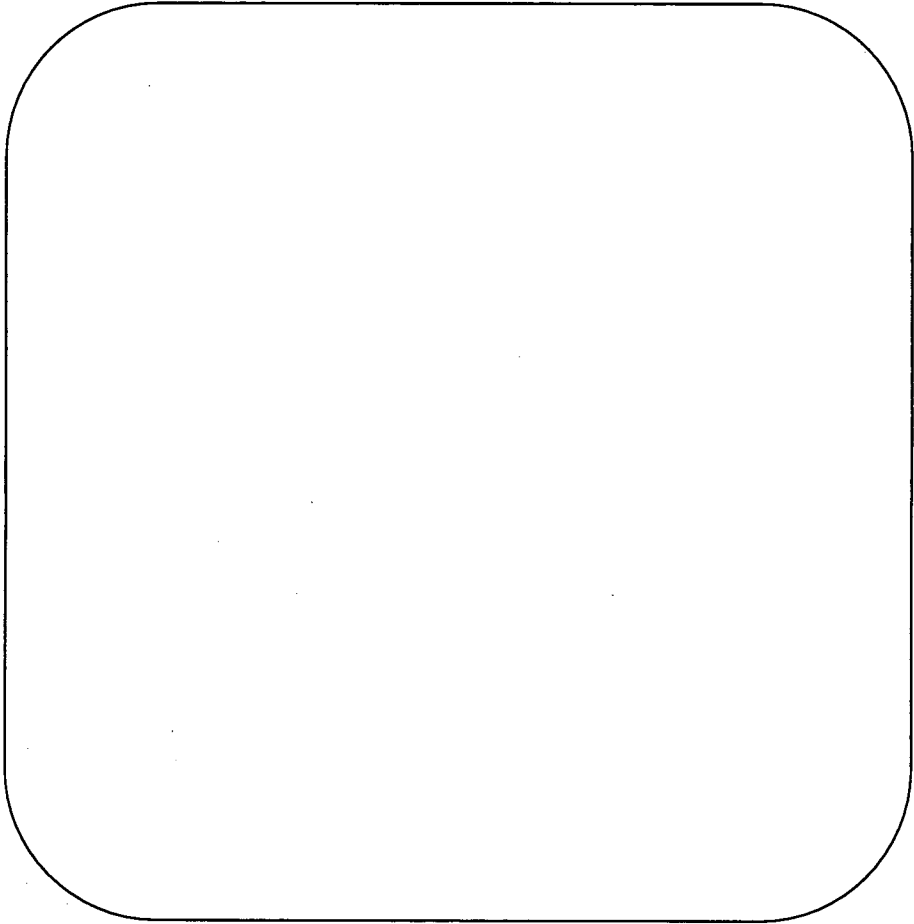
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 24 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$624.000.oo.
- ☒ 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 Soler Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

3

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/133470 A3

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 23 en español

Reivindicaciones: Número (s) 34

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría  
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 15

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

388701

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



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



**AMPARO QUINTERO ARTURO**

**NOTARIA SEXTA**

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

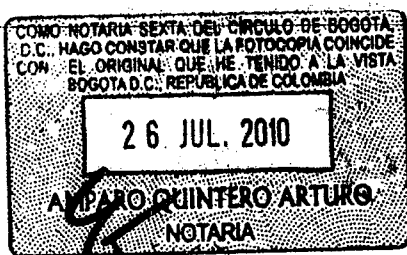
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

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)



6



\*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    | N.I.T. 000008001722568 |
| NO. CUOTAS: 8,800.00               | 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

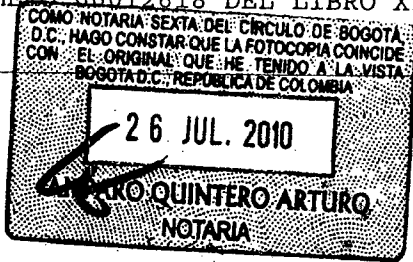
CERTIFICA:

\*\* 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:

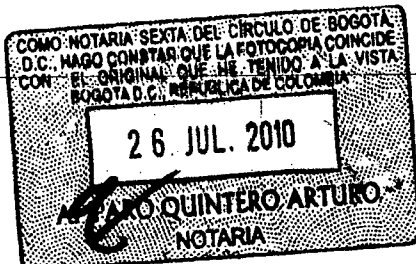
\*\* REVISOR FISCAL \*\*

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

\* \* \*  
\* \* \*

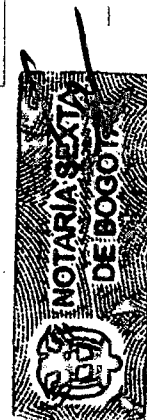
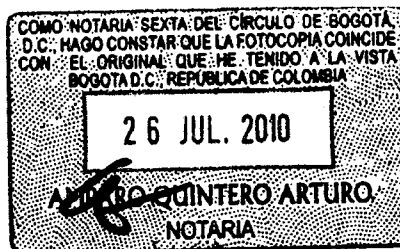
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER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

RECUERDE INGRESAR A [www.supersociedades.gov.co](http://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

Sanofi  
Anglo

CO  
OCO

8

## 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.

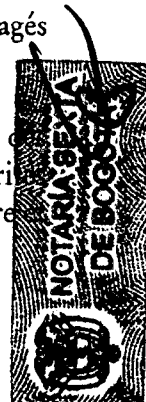
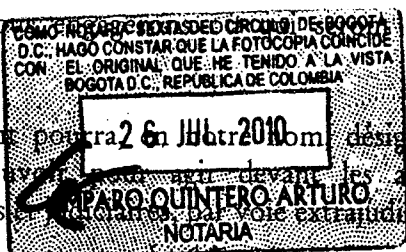
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional,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

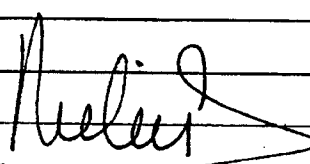
Le représentant pourra, en notre nom, désigner des apoderados pour agir devant les autorités administratives et judiciales, par voie extrajudiciaire



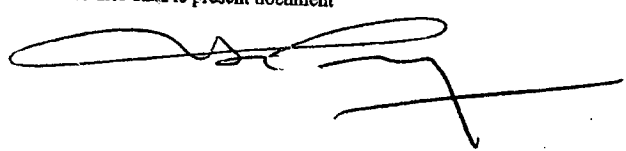
demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del 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.

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

Dado y firmado hoy/Fait et signé  
aujourd'hui le 28 Mai 2010  
en/à Paris

por/par   
Firma/Signature **Josiane MERLIER**  
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**  
Notaire à Paris, certifie matériellement  
la signature de **M<sup>me</sup> 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



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

NOTARIA SEXTA  
DE BOGOTA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Le présent acte, public

3. agissant en qualité de... **Notaire**

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

.....

**Attesté**

## 5. à Paris

6. le.....08 JUN 2010.....

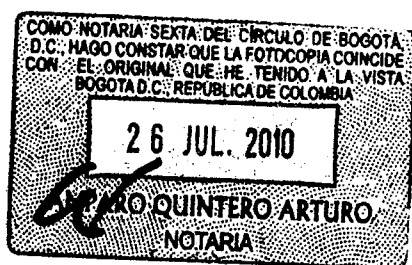
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40356

9. Sceau : ~~JEAN MARTIN~~

**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"*



10

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 /

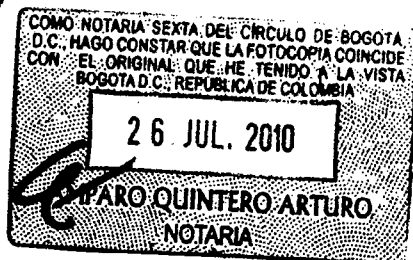
POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

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.

*Hele L*



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

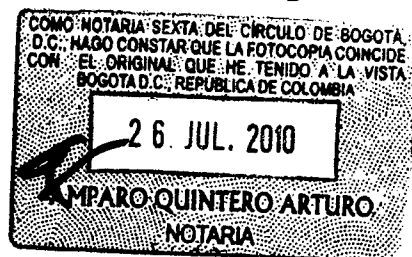
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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.

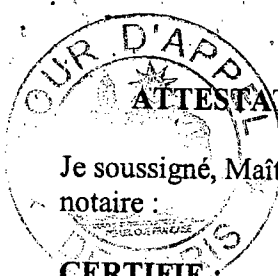
LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE



000 12



**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

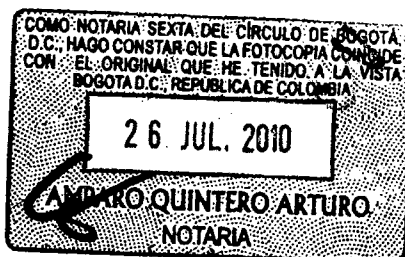
**174 Avenue de France  
75013 PARIS, (Francia)**

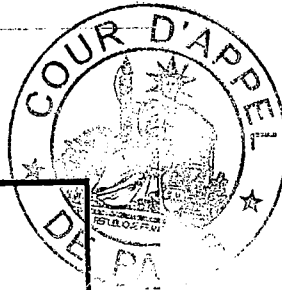
Y que el signatario tiene facultad para  
otorgar este documento.

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<sup>e</sup> POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris                      08 JUIN 2010

6. le .....

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

8. sous n° 40355 [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"



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

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

**AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

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

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

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

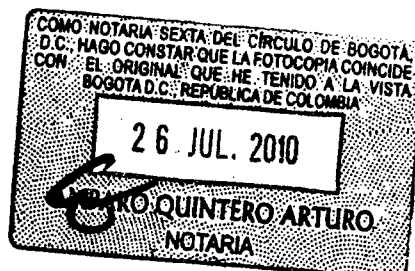
HAY SELLO DEL NOTARIO

-----

*Handwritten signature*



3



ESPACIO

EN

BLANCO

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

### CERTIFICADO

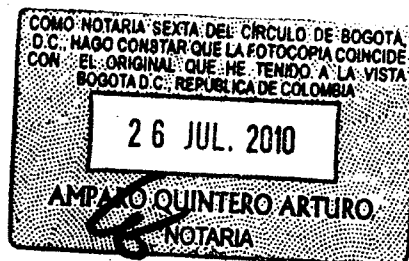
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40355
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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

LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE

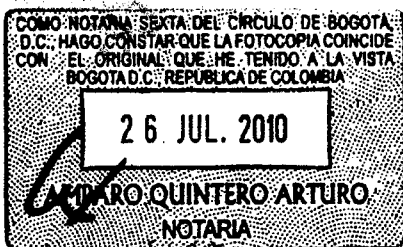


MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 21 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

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





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

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

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

**DERECHOS NOTARIALES:** \$ 42.860.00 -----

**IVA:** \$ 14.732.00 -----

**RECAUDO SUPERINTENDENCIA:** \$3.570.00 -----

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

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

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

**EN BLANCO... EN BLANCO**

*Adriana Zapata Giraldo*  
**ADRIANA ZAPATA GIRALDO**

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



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

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y 15AVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERIO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO 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 OCTUBRE DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



ARTURO CAMACHO ARTURO  
NOTARIO SEXTA DE BOGOTA

16

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 November 2009 (05.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/133470 A3**

(51) International Patent Classification:

A61K 31/343 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 9/06 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2009/005930

(22) International Filing Date:

28 April 2009 (28.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290407.9 28 April 2008 (28.04.2008) EP  
61/048,732 28 April 2008 (28.04.2008) 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): CLAUDEL, Sophie  
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département des Brevets,  
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). GAUDIN,  
Christophe [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département  
des Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: BOURON, Estelle; Sanofi-Aventis, 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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,  
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:  
23 December 2009

(54) Title: USE OF DRONEDARONE ALONE OR IN COMBINATION FOR PREPARING A MEDICAMENT FOR THE  
TREATMENT OF PATIENTS WITH ARRHYTHMIA AND HAVING AN INCREASE OF CREATININE LEVEL

(57) Abstract: Use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of  
patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said creatinine  
level increasing following dronedarone treatment initiation, said creatinine level increase reaching a plateau and being used as a  
new baseline, said creatinine level increase being reversible after dronedarone discontinuation.

WO 2009/133470 A3

17

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 November 2009 (05.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/133470 A2**

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

(21) International Application Number:  
PCT/IB2009/005930

(22) International Filing Date:  
28 April 2009 (28.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
08290407.9 28 April 2008 (28.04.2008) EP  
61/048,732 28 April 2008 (28.04.2008) 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*): **CLAUDEL, Sophie**  
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département des Brevets,  
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GAUDIN, Christophe**  
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département  
des Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: **BOURON, Estelle**; Sanofi-Aventis, 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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*



WO 2009/133470 A2

(54) Title: USE OF DRONEDARONE FOR PREPARING A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARRHYTHMIA AND HAVING AN INCREASE OF CREATININE LEVEL DUE TO DRONEDARONE ADMINISTRATION

(57) Abstract: Use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said creatinine level increasing following dronedarone treatment initiation, said creatinine level increase reaching a plateau and being used as a new baseline, said creatinine level increase being reversible after dronedarone discontinuation.

USE OF DRONEDARONE FOR PREPARING A MEDICAMENT FOR THE  
TREATMENT OF PATIENTS WITH ARRHYTHMIA AND HAVING AN INCREASE OF  
CREATININE LEVEL DUE TO DRONEDARONE ADMINISTRATION

5

The instant invention relates to a use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, wherein said patients have an increase of creatinine level due to dronedarone administration and to a method of managing the risk due to an observation of serum creatinine increase leading to inappropriate management of patients with CHF (Congestive Heart Failure). The instant invention more specifically relates to a method of managing the risk due to an observation of serum creatinine increase in patients treated by dronedarone and by ACE inhibitors or angiotensin II antagonists or potassium sparing diuretics.

15

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

20

Dronedarone is an antiarrhythmic agent effective in the reduction of cardiovascular hospitalization and death in patients with atrial fibrillation or atrial flutter or with a history of atrial fibrillation or atrial flutter. By the oral route, dronedarone is administered at daily doses up to 800 mg, in one or several intakes.

25

Creatinine is an end-product of muscle metabolism, which is freely filtered at the glomerulus and not metabolized in the kidney. It is secreted by the proximal tubules by both the anionic and the cationic secretory pathways. Usually an increase in creatinine level is considered as a marker of decreased glomerular filtration and as a sign of renal impairment (Journal of Internal medicine, 1999, 246, 247-252).

30

During clinical trials with dronedarone, it has been observed that administration of this active principle is associated with a slight increase in the serum creatinine levels of the patient. This increase occurred early after treatment initiation (within two days). Creatinine levels remained stable during treatment and returned to baseline within three days after treatment discontinuation.

35

19

It has however been demonstrated that such an increase in the creatinine levels is not linked to renal impairment, but is due to decreased secretion of this substance at the kidney tubular level. In fact, in a specific study in healthy subjects, this increase was shown to be related to inhibition of creatinine secretion at the tubular level, with no effect on glomerular filtration or on renal blood flow. Hence dronedarone can not be considered as a nephrotoxic agent. This decrease in the tubular secretion of creatinine is also reported with other drugs such as cimetidine, trimethoprim or even amiodarone (Br. J. Clin. Pharmac., 1993, 36, 125-127).

10 This effect of dronedarone on the creatinine levels becomes of particular relevance when this agent is co-prescribed to patients receiving another therapy that could interact with kidney function. This is especially the case for the treatment of patients with cardiovascular disease such as patients with heart failure, coronary disease and other cardiovascular risk factors receiving ACE inhibitors and/or  
15 angiotensin II receptor antagonists and/or spironolactone or other potassium sparing diuretics. Indeed, such categories of active ingredients are known for their adverse effects on the renal function. In patients treated both by dronedarone and by ACE inhibitors and/or angiotensin II receptor antagonists and/or potassium sparing diuretics, an increase in creatinine levels might be misinterpreted by the physician as a sign of  
20 nephrotoxicity of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists or potassium sparing diuretics, leading to inappropriate discontinuation of these agents. These treatments have been shown to prevent mortality in patients with heart failure (Pfeffer MA et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators, N. Engl. J. Med. 1992 Sep 3;327(10):669-77; Pitt B et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, N. Engl. J. Med. 1999;341:709-717; Pitt B et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction., N. Engl. J. Med. 2003;348:1309-1321) and in patients with coronary disease (Indications for ACE  
30 inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998;97:2202-2212; Swedberg K et al., Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute  
35 myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival

Study II (CONSENSUS II), N. Engl. J. Med. 1992;327:678-684; Dickstein K et al., Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan, Lancet 2002;360:752-760) or to prevent events, including cardiovascular mortality, in patients at cardiovascular risk (Yusuf S et al., Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators., N. Engl. J. Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53). Inappropriate interruption of the treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists or potassium sparing diuretics therefore exposes these patients to an increased cardiovascular morbidity and mortality.

The Applicant has now found a method for managing such a risk. The method according to the invention enables to decrease the risk of an inappropriate interruption of ACE inhibitors, of angiotensin II receptor antagonists treatment or of potassium sparing diuretics, which consequently enables to decrease the risk of morbidity and mortality of the patient.

The instant invention therefore relates to a method of managing the risk of an increased morbidity and mortality rate in patients treated by an association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and of at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics. Said method is performed by performing the following steps:

- a) initially measuring serum creatinine levels, such as within one week after initiation of treatment with dronedarone, which provides a reference level,
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by the compound B (as recommended in the labelling of compound B),
- c) if the serum creatinine levels increases above the reference level, clinical judgement should be made to determine if the increase is due to dronedarone, to compound B or to another cause,
- d) to help clinical judgment and evaluate if the increase is due to dronedarone, dronedarone can be temporarily interrupted. The return to baseline within 5 days will be highly suggestive of dronedarone

responsibility, as demonstrated in another clinical trial. If despite discontinuation, creatinine levels do not decrease, another cause including other treatments should be considered.

- 5                   • If, by this mean, the increase is thought to be due to dronedarone, concomitant treatment with B can be pursued with regular monitoring of creatinine levels,
- if the increase in the serum creatinine level above the reference level is thought to be due to compound B, then labelling instructions of compound B should be followed and alternative treatment could be  
10                   considered,
- if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to another cause than administration of dronedarone or of compound B, then appropriate treatment of such cause shall be undertaken,
- 15               e) repeating steps b), c) and d) for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.

The instant invention further relates to a method of managing the risk of an increase in the mortality rate in patients treated by an association of dronedarone or  
20   one of its pharmaceutically acceptable salts and of at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics, which method comprises the following steps:

- a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of  
25   the patient by dronedarone and by the compound B,
- c) if the serum creatinine levels increases above the reference level, determining if the increase is due to dronedarone, to compound B or to another cause,
- d) if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due  
30   to dronedarone, then the treatment with dronedarone and compound B can be pursued; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to compound B, then the treatment with compound B may be interrupted; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to another cause than administration of dronedarone or of

5

compound B, then appropriate treatment of such another cause shall be undertaken,

- e) repeating steps b), c) and d) for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.

5

The instant invention further relates to a method of treatment of patients with cardiac arrhythmia comprising the administration of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts to patients treated, in addition, by at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics, which method comprises the following steps:

10

- a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,  
b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,  
c) if the serum creatinine levels increases above the reference level,  
15 determining if the increase is due to dronedarone, to compound B or to another cause,  
d) if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to dronedarone, then the treatment with dronedarone and compound B can be pursued; if the increase in the serum creatinine level above the reference  
20 level is due to compound B, then the treatment with compound B may be interrupted; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to another cause than administration of dronedarone or of compound B, then appropriate treatment of such another cause shall be undertaken,  
25 e) repeating steps b), c) and d) for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.

The instant method of treatment can be more specifically directed to the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

30

Examples of ACE inhibitors may be captopril, enalapril, perindopril, quinapril, lisinopril, ramipril, etc...

Examples of angiotensin II receptor antagonists may be losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, irbesartan, etc...

Examples of potassium sparing diuretics may be spironolactone, eplerenone,  
35 etc...

Such compounds are usually prescribed for prevention and treatment of various pathologies of the cardiac function, such as cardiovascular disorders, congestive heart failure, left ventricular dysfunction or hypertension.

5       As regards to dronedarone, the daily dose by the oral route is up to 800 mg, in one or several intakes.

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

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

      Concerning step a) of the methods of the invention, as mentioned before, in most patients with atrial fibrillation or atrial flutter the maximal increase in creatinine  
20       levels, compared to the level before administration of dronedarone, was smaller than 30% with a mean increase ranging from 10 to 15% or more. Then during the treatment with dronedarone, mean creatinine levels remain stable, this corresponds to a plateau.

      In step a) of the methods according to the invention, the serum creatinine levels  
25       may in particular be measured one week after the start of dronedarone administration to the patient.

      By "initially" in step a), one may for instance mean "one week after initiation of treatment with dronedarone", being understood that a few days less or more are also encompassed within the scope of the step a), so that the reference level for serum  
30       creatinine may be measured at 3 to 15 days, more particularly 3 to 11 days, for example, after start of dronedarone administration to the patient.

      In step b) of the methods according to the invention, the monitoring of the serum creatinine levels at regular intervals means that the serum creatinine shall be  
35       measured over the total duration of the treatment with dronedarone and compound B,

based on a schedule depending on the specific pathological state of the patient and on the prescription labelling for the compound B. Such monitoring may for example be performed every 2 months in patients with renal impairment.

5           Step c) of the methods according to the instant invention targets to identify whether dronedarone or compound B may be the cause of the increase in the creatinine level above the reference level, or if it may be due to another cause, i.e. an outside cause than the active principles administered to the patient. In fact, various pathological states can be responsible for transient or permanent creatinine elevation,  
10   for example diabetes or impaired cardiac function, deshydration, hypovolemia, renal impairment, drug toxicity etc... Thus, a deterioration of the pathological state of the patient under the treatment of dronedarone and of compound B may involve serum creatinine elevation.

15           Step c) may be achieved by temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B. Indeed, compound B should not be primarily interrupted unless there is a specific reason, especially in CHF patients.

          The temporary interruption of dronedarone treatment or dronedarone  
20   discontinuation may for example range from 1 to 2 weeks. Then the serum creatinine level shall be measured. If it returns to the reference level, then dronedarone treatment shall be reinstated. Indeed, this would mean that the increase in creatinine was due to dronedarone itself, and not related to any other concomitant disease including other drug toxicity.

25           On the other hand, if the creatinine level does not return to the reference level after the dronedarone treatment interruption, then it would imply that dronedarone is not the cause of the further creatinine increase. In such a case it shall be determined whether the increase is due to compound B, in which case treatment with compound B may be interrupted, or at least closely monitored to avoid renal impairment, or if the  
30   increase is due to another cause, as described above, in which case appropriate treatment of such other cause shall be undertaken. Appropriate treatment shall be appreciated by the physician depending on the patient's clinical condition and associated pathologies.

- Another subject of the instant invention is the use of dronedarone for preparing a medicament for use in the treatment of arrhythmia, wherein dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts is used in combination with a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics and wherein said use involves the following steps:
- a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
  - b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,
  - c) if the serum creatinine levels increases above the reference level, determining if the increase is due to dronedarone, to compound B or to another cause,
  - d) if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to dronedarone, then the treatment with dronedarone and compound B can be pursued; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to compound B, then the treatment with compound B may be interrupted; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to another cause than administration of dronedarone or of compound B, then appropriate treatment of such another cause shall be undertaken,
  - e) repeating steps b), c) and d) for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.

- In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of, or an association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said patients being defined with the following steps:
- a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
  - b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,
  - c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B
  - d<sub>1</sub>) when the increase is reversible, treatment with said combination is pursued,

e<sub>1</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>1</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of, or an  
5 association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to compound B administration, said patients being defined with the following steps:

- 10 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,  
b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,  
c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B  
15 d<sub>2</sub>) when the increase is not reversible, treatment with compound B may be interrupted  
e<sub>2</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>2</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of, or an  
20 association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics for preparing a medicament for the prevention of death of patients with cardiac arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said patients being defined with the following steps:

- 25 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,  
b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,  
c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B  
30 d<sub>1</sub>) when the increase is reversible, treatment with said combination is pursued,  
e<sub>1</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>1</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of, or a  
35 association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and at least

a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics for preparing a medicament for the prevention of death of patients with cardiac arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to compound B administration, said patients being defined with the following steps:

- 5 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,
- c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B
- 10 d<sub>2</sub>) when the increase is not reversible, treatment with compound B may be interrupted
- e<sub>2</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>2</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said creatinine level increasing following dronedarone treatment initiation, said creatinine level increase reaching a plateau and being used as a new baseline, said creatinine level increase being reversible after dronedarone discontinuation.

- In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, wherein said use involves the following steps:
- 25 i) initiating dronedarone treatment
  - ii) measuring serum creatinine level increases following dronedarone treatment initiation, which provides a reference level, said serum creatinine level reaching a plateau,
  - 30 iii) discontinuing temporarily dronedarone
  - iv) measuring that the increase is reversible after dronedarone discontinuation.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of an association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and compound B as defined above for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia,

said patients having an increase of creatinine level not due to compound B administration, said creatinine level increasing following dronedarone treatment initiation, said creatinine level increase reaching a plateau and being used as a new baseline, said creatinine level increase being reversible after dronedarone discontinuation.

In an embodiment, the subject of the instant invention is the use of an association of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts and compound B as defined above for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level not due to compound B administration, wherein said use involves the following steps:

- i) initiating dronedarone treatment
- ii) measuring serum creatinine level increases following dronedarone treatment initiation, which provides a reference level, said serum creatinine level reaching a plateau,
- iii) discontinuing temporarily dronedarone
- iv) measuring that the increase is reversible after dronedarone discontinuation.

The creatinine level increase may be an increase by about 0.1 mg/dL.

The above mentioned plateau may be reached after 3 to 15 days, more particularly 3 to 11 days, for example after seven days.

The fact that the creatinine level increase is reversible may be measured within 5 days after dronedarone discontinuation.

Mention may be made that the expressions "reference level" and "new baseline" are equivalent.

Mention may be made that the plateau is defined by the way of the measurement of serum creatinine level.

Mention may be made that serum creatinine level is measured from a blood sample, said blood sample being obtained from a patient.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of treatment of patients with arrhythmia comprising

- i) initiating administration of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in said patient;
- 5       ii) obtaining a blood sample from the patient following initiation of administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient, and
- iii) measuring the serum creatinine levels from the blood sample to provide a reference level. In some embodiments, the patient is also being treated with a compound selected from the group consisting of ACE inhibitors, angiotensin II receptor
- 10    antagonists and potassium sparing diuretics. In some embodiments, the method is for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter. In some embodiments, the serum creatinine level in step iii) is measured within 3 to 15 days, more particularly within 3 to 11 days after initiation of treatment with dronedarone. In some
- embodiments, the serum creatinine level in step iii) is measured within one week after
- 15    initiation of treatment with dronedarone.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of treatment of patients with arrhythmia comprising

- i) initiating administration of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt
- 20    thereof in said patient;
- ii) obtaining a blood sample from the patient following initiation of administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient;
- iii) measuring the serum creatinine level from the blood sample to provide a reference level;
- 25    iv) discontinuing administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, temporarily;
- v) obtaining a blood sample from the patient following discontinuance of administration of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the patient; and
- 30    vi) measuring the serum creatinine level in the blood sample from the patient following discontinuance to provide a reference level. In some embodiments, the method is for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter. In some
- embodiments, the patient is also being treated with a compound selected from the group consisting of ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium
- 35    sparing diuretics. In some embodiments, the serum creatinine level in step iii) is

measured within 3 to 15 days, more particularly within 3 to 11 days after initiation of treatment with dronedarone. In some embodiments, the serum creatinine level in step iii) is measured within one week after initiation of treatment with dronedarone.

5 In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of treatment of patients with arrhythmia, wherein dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts is used in combination with at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics, said method comprising

10 i) initiating administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in said patient;

ii) obtaining a blood sample from the patient following initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, administration to the patient,

15 iii) measuring the serum creatinine level in the blood sample to provide a reference level,

iv) obtaining a blood sample from the patient and measuring serum creatinine level during treatment of the patient by dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and by the compound B,

20 v) determining the cause of an increase serum creatinine level above the reference level,

vi) continuing treatment of dronedarone and compound B when the increase is due to treatment with dronedarone or pharmaceutically acceptable salt thereof; or interrupting treatment with compound B when the increase is caused by treatment with compound B; or undertaking appropriate treatment when the increase is due to a cause  
25 other than administration of dronedarone or of compound B, and

vii) repeating steps iv) to vii) at regular intervals for the duration of the treatment with dronedarone and compound B. In some embodiments, the method is for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter. In some embodiments, the serum creatinine level in step iii) is measured within 3 to 15 days, more particularly  
30 within 3 to 11 days after initiation of treatment with dronedarone. In some embodiments, the serum creatinine level in step iii) is measured within one week after initiation of treatment with dronedarone.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of providing  
35 dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said dronedarone

31

14

or pharmaceutically acceptable salt thereof is provided along with information indicating the serum creatinine level increase following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments the information comprises printed matter that indicates that serum creatinine level increase following  
5 treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the information comprises written material recommending that if an increase in creatininemia is observed, this value should be used as the new baseline. In some embodiments, the printed matter is a label.

10 The term "providing" includes selling, distributing, shipping, offering for sell, importing etc.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of promoting the use of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the method  
15 comprising the step of conveying to a recipient at least one message selected from the group consisting of:

- (1) measure plasma creatinine values within 7 days after treatment initiation of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (2) if an increase in creatininemia is observed, this value should be used as the new  
20 baseline;
- (3) serum creatinine level increase following treatment initiation of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (4) the elevation of serum creatinine level reaches a plateau; and
- (5) an increase in serum creatinine level is reversible after discontinuation of  
25 dronedarone or pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, the subject of the instant invention is an article of manufacture comprising

- a) a packaging material;
- 30 b) dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- c) a label or package insert contained within the packaging material indicating that serum creatinine level may change following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a package comprising dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a label, said label comprising a printed statement which informs a prospective user that an increase in serum creatinine has been observed following initiation of treatment with dronedarone  
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a package comprising dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a label, said label comprising a printed statement which recommends that if an increase in creatininemia  
10 is observed following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the increased value should be used as a baseline.

In an embodiment, the subject of the instant invention is a method of transforming a patient treated by an association of dronedarone and at least one compound B  
15 selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics by managing the risk of an increase in the mortality rate in said patient which method comprises

- i) initiating dronedarone treatment,
- ii) measuring serum creatinine level increases following dronedarone  
20 treatment initiation, which provides a reference level,
- iii) measuring that the increase reaches a plateau,
- iv) temporarily discontinuing dronedarone treatment, and
- v) measuring that the increase is reversible after dronedarone discontinuation.

25 A pharmaceutically acceptable salt of dronedarone may be hydrochloride salt.

The uses described above as for example use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of the above mentioned diseases may be understood as use of a compound or an  
30 association for the preparation of a medicament for the treatment of the above mentioned diseases or as use of a compound or an association for the treatment of the above mentioned diseases or as a method for the treatment of the above mentioned diseases or as a compound or an association for the prevention or the treatment of the above mentioned diseases.

These compound and association may also be used for the prevention or the treatment of the above mentioned diseases.

The instant invention is illustrated by the clinical data below.

5

**Example 1**

As a preliminary comment, it has been observed and later demonstrated in a clinical trial in 627 patients with a recent severe episode of Congestive Heart failure (ANDROMEDA) that among all prognostic factors, the most important risk factor for death in patients receiving the dronedarone concomitantly, was the absence of treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (table 1).

**Table 1:** Adjusted relative risk of time from randomization to death by prognostic factors up to 16 January 2003 - all randomized and treated patients with a recent severe episode of CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

| Prognostic factor                                   | Risk               | Adjusted relative risk (a) |                |             |
|-----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|----------------|-------------|
|                                                     |                    | Relative risk              | 95% CI (b)     | P-value (c) |
| ACE inhibitor or angiotensin II receptor antagonist | Intake / No intake | 0.21                       | [0.097; 0.432] | 0.00003     |

- 15 (a) Determined from Cox regression model.  
(b) Confidence Interval.  
(c) Statistical significance.

**Example 2**

20

Despite the equal distribution of treatment with ACE inhibitors/All receptor antagonists at baseline, concomitant treatment with these drugs became unbalanced during the course of the ANDROMEDA study, as more patients in the dronedarone 400 mg BID group discontinued these treatments and fewer started them (table 2).

25

Table 2- Number (%) of patients according to distribution of ACE inhibitor/All receptor antagonist intake - all randomized and treated patients with a recent severe episode of CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

|                                                                                                                       | Placebo<br>(N=317) | Dronedarone<br>400 mg BID<br>(N=310) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Patients with ACE inhibitors or All receptor antagonists at baseline                                                  | 267 (84.2%)        | 274 (88.4%)                          |
| Patients with ACE inhibitors or All receptor antagonists at baseline who did not interrupt these treatments           | 254 (80.1%)        | 237 (76.5%)                          |
| Patients who started ACE inhibitors or All receptor antagonists after baseline who did not interrupt these treatments | 27 (8.5%)          | 12 (3.9%)                            |
| Patients who discontinued treatment with ACE inhibitors or All receptor antagonists                                   | 18 (5.7%)          | 41 (13.2%)                           |
| Patients who were never treated with ACE inhibitors or All receptor antagonists                                       | 18 (5.7%)          | 20 (6.5%)                            |

5        Among patients who interrupted, or did not start treatment with ACE inhibitors/All  
receptor antagonists (hereinafter "ACE/All"), more patients in the dronedarone 400  
mg BID group died, as opposed to patients who never interrupted ACE inhibitors/All  
receptor antagonists (3.6% and 4%, respectively in placebo and dronedarone  
400 mg BID groups) as shown in table 3.

10

Table 3 -Number (%) of patients who died according to the intake of ACE inhibitors/All receptors antagonists up to 16 January 2003 - all randomized and treated patients with a recent severe episode of CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

|                                                                                  | Placebo<br>(N=317) | Dronedarone<br>400 mg BID<br>(N=310) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Never interrupted concomitant ACE inhibitors or All receptor antagonists         | 10 / 281 (3.6 %)   | 10 / 249 (4 %)                       |
| Never took or interrupted concomitant ACE inhibitors or All receptor antagonists | 2 / 36 (5.6 %)     | 15 / 61 (24.6 %)                     |

15

**Example 3**

Table 4 shows how an increase in creatinine level induces the physicians to interrupt the treatment with ACE/All.

20        Table 4: Number (%) of patients who stopped ACE/All and who had increased serum creatinine during the period of treatment - All randomized and treated patients with a recent severe episode of CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

| Adversed effects           | Placebo<br>n = 317 | Dronedarone<br>400 mg BID<br>n = 310 |
|----------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Blood creatinine increased | 0 / 18    (0.0%)   | 13 / 41    (31.7%)                   |
| Renal impairment           | 0 / 18    (0.0%)   | 1 / 41    (2.4%)                     |

35

18

In the dronedarone 400 mg BID group, 14 of 41 patients who discontinued ACE/All experienced "blood creatinine increased" or "renal impairment" adverse events, versus none among the 18 patients taking placebo in this category. This observation supports the hypothesis that an increase in serum creatinine observed in 5 patients taking dronedarone may have led investigators to discontinue ACE/All treatment (table 4).

**Example 4**

10 In the ATHENA trial, the above mentioned instructions to appropriately handle plasma creatinine increase and ACE inhibitors/All receptor antagonists have been shown to be effective for the prevention of cardiovascular mortality and cardiovascular morbidity (hospitalizations for cardiovascular reasons), including in patients with different status of renal function, i.e different values of creatinine clearance at baseline (figure 1 and figure 2).

15

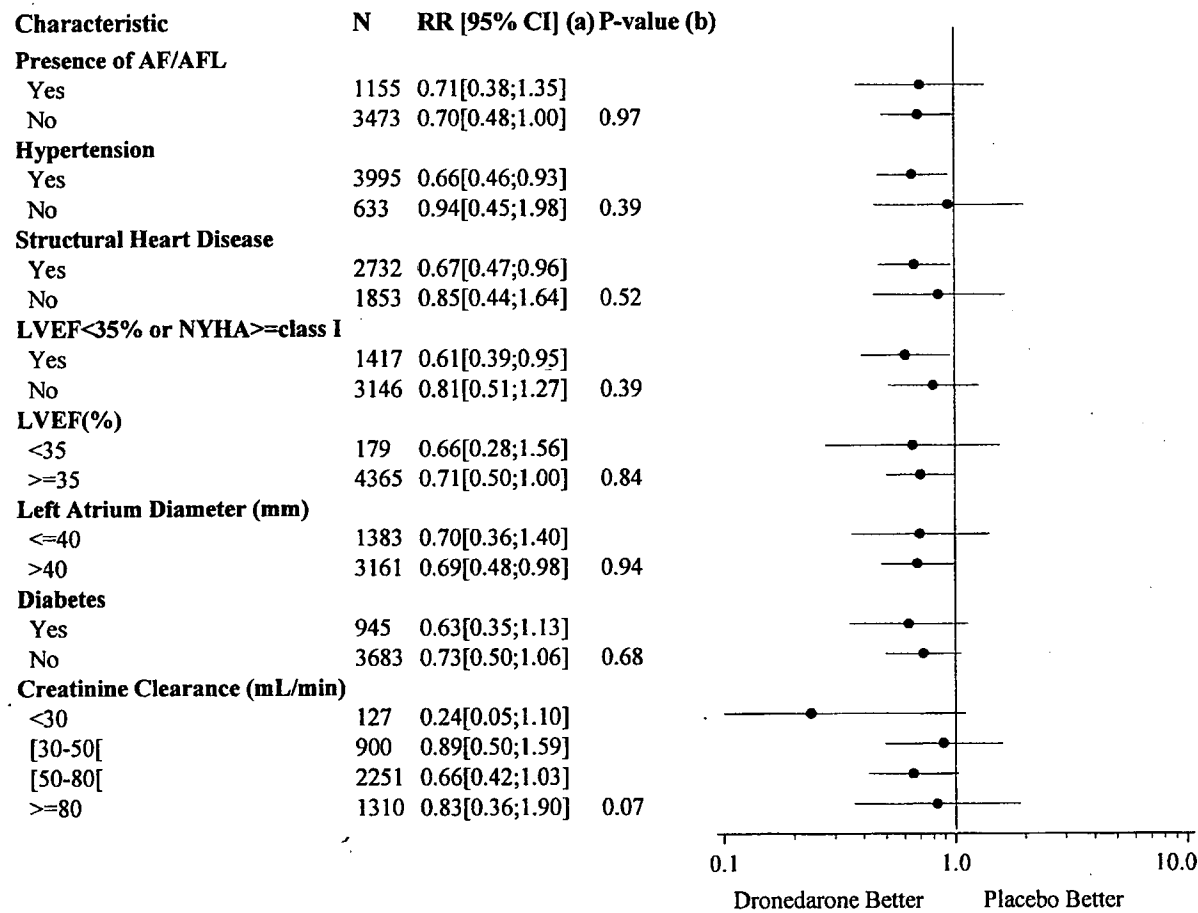
Figure 1: Relative risk (dronedarone 400 mg BID versus placebo) estimates with 95% confidence intervals (CI) according to baseline characteristics – Cardiovascular deaths – All randomized patients (EFC5555/ATHENA)

NYHA: New-York Heart Association (classification I to IV for cardiac insufficiency)

5 LVEF: left ventricular ejection fraction

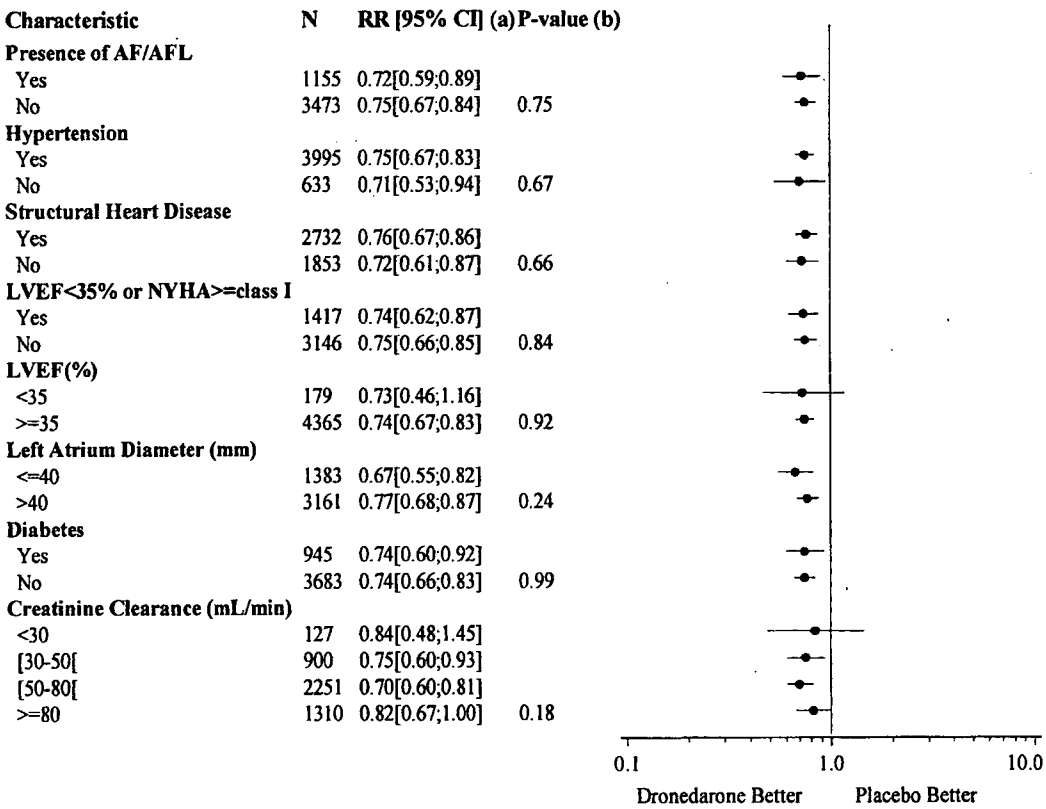
N: number of patients

RR: relative risk



37

Figure 2 - Relative risk (dronedarone 400 mg BID versus placebo) estimates with 95% confidence intervals according to baseline characteristics – cardiovascular hospitalization – all randomized patients (EFC5555/ATHENA)



5

**Example 5**

ACE/All have been largely used in ATHENA clinical study and at the same rate in the dronedarone group and in the placebo group. More than 75% of the patients had received one of these compounds during the study. Table 5 shows the numbers and percentages of patients using various medications at the inclusion in the study, whereas table 6 shows the numbers and percentages of patients who received concomitant medications during the study. Diuretics with potassium sparing properties, and among them spirolonolactone, have also been prescribed in the ATHENA trial.

15

Table 5: Number (%) baseline selected medications - All randomized patients

|                                                         | Placebo<br>(N=2327)  | Dronedarone<br>400 mg BID<br>(N=2301) | Total<br>(N=4628)    |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Beta blocking agents (except sotalol)                   | 1641 ( 70.5%)        | 1628 ( 70.8%)                         | 3269 ( 70.6%)        |
| <b>ACE inhibitors or A II receptor antagonists</b>      | <b>1602 ( 68.8%)</b> | <b>1614 ( 70.1%)</b>                  | <b>3216 ( 69.5%)</b> |
| Oral anticoagulant                                      | 1384 ( 59.5%)        | 1403 ( 61.0%)                         | 2787 ( 60.2%)        |
| Diuretics                                               | 1265 ( 54.4%)        | 1227 ( 53.3%)                         | 2492 ( 53.8%)        |
| Diuretics other than spironolactone                     | 1224 ( 52.6%)        | 1187 ( 51.6%)                         | 2411 ( 52.1%)        |
| <b>Spironolactone</b>                                   | <b>136 ( 5.8%)</b>   | <b>148 ( 6.4%)</b>                    | <b>284 ( 6.1%)</b>   |
| Low dose of aspirin (<= 365 mg)                         | 1019 ( 43.8%)        | 1018 ( 44.2%)                         | 2037 ( 44.0%)        |
| Statins                                                 | 914 ( 39.3%)         | 878 ( 38.2%)                          | 1792 ( 38.7%)        |
| Statins metabolized by CYP3A4                           | 755 ( 32.4%)         | 737 ( 32.0%)                          | 1492 ( 32.2%)        |
| Statins not metabolized by CYP3A4                       | 166 ( 7.1%)          | 147 ( 6.4%)                           | 313 ( 6.8%)          |
| Calcium antagonists with heart rate lowering effects    | 307 ( 13.2%)         | 331 ( 14.4%)                          | 638 ( 13.8%)         |
| Digitalis                                               | 308 ( 13.2%)         | 321 ( 14.0%)                          | 629 ( 13.6%)         |
| Drugs interacting with the creatinine tubular secretion | 237 ( 10.2%)         | 229 ( 10.0%)                          | 466 ( 10.1%)         |
| Moderate inhibitors of CYP3A4                           | 226 ( 9.7%)          | 214 ( 9.3%)                           | 440 ( 9.5%)          |
| Other chronic antiplatelet therapy                      | 166 ( 7.1%)          | 126 ( 5.5%)                           | 292 ( 6.3%)          |
| NSAID                                                   | 123 ( 5.3%)          | 114 ( 5.0%)                           | 237 ( 5.1%)          |

Table 6: Number (%) of patients who received concomitant medications - All randomized patients

|                                                         | Placebo<br>(N=2327)  | Dronedarone<br>400 mg BID<br>(N=2301) |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Beta blocking agents (except Sotalol)                   | 1860 ( 79.9%)        | 1785 ( 77.6%)                         |
| <b>ACE inhibitors / A II receptor antagonists</b>       | <b>1800 ( 77.4%)</b> | <b>1771 ( 77.0%)</b>                  |
| Oral anticoagulant                                      | 1643 ( 70.6%)        | 1601 ( 69.6%)                         |
| Diuretics                                               | 1559 ( 67.0%)        | 1524 ( 66.2%)                         |
| Diuretics other than Spironolactone                     | 1522 ( 65.4%)        | 1492 ( 64.8%)                         |
| <b>Spironolactone</b>                                   | <b>262 ( 11.3%)</b>  | <b>257 ( 11.2%)</b>                   |
| Low dose of aspirin (<= 365 mg)                         | 1231 ( 52.9%)        | 1225 ( 53.2%)                         |
| Statins                                                 | 1131 ( 48.6%)        | 1044 ( 45.4%)                         |
| Metabolized by CYP3A4                                   | 973 ( 41.8%)         | 909 ( 39.5%)                          |
| Not metabolized by CYP3A4                               | 305 ( 13.1%)         | 264 ( 11.5%)                          |
| Digitalis                                               | 574 ( 24.7%)         | 468 ( 20.3%)                          |
| Calcium antagonists with heart rate lowering effects    | 490 ( 21.1%)         | 459 ( 19.9%)                          |
| Drugs interacting with the creatinine tubular secretion | 434 ( 18.7%)         | 382 ( 16.6%)                          |
| Moderate inhibitors of CYP3A4                           | 369 ( 15.9%)         | 323 ( 14.0%)                          |
| NSAID                                                   | 359 ( 15.4%)         | 308 ( 13.4%)                          |
| Other chronic antiplatelet therapy                      | 260 ( 11.2%)         | 182 ( 7.9%)                           |

CLAIMS

1. Use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said creatinine level increasing following dronedarone treatment initiation, said creatinine level increase reaching a plateau and being used as a new baseline, said creatinine level increase being reversible after dronedarone discontinuation.

2. Use according to claim 1 wherein said use involves the following steps:
- i) initiating dronedarone treatment
  - ii) measuring serum creatinine level increases following dronedarone treatment initiation, which provides a reference level, said serum creatinine level reaching a plateau,
  - iii) discontinuing temporarily dronedarone
  - iv) measuring that the increase is reversible after dronedarone discontinuation.

3. Use of dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts for preparing a medicament for the treatment of patients with arrhythmia, said patients having an increase of creatinine level not due to administration of at least a compound B selected from selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics administration, wherein said use involves steps i) to iv) as defined in claim 2.

4. A method of managing the risk of an increase in the mortality rate in patients treated by an association of dronedarone and of at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics which method comprises the steps i) to iv) as defined in claim 2.

5. Use of dronedarone for preparing a medicament for use in the treatment of arrhythmia, wherein dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts is used in combination with at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics and wherein said use involves the following steps:

- a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,

- 40
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,
- c) if the serum creatinine levels increases above the reference level, determining if the increase is due to dronedarone, to compound B or to another cause,
- 5 d) if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to dronedarone, then the treatment with dronedarone and compound B can be pursued; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to compound B, then the treatment with compound B may be interrupted; if the increase in the serum creatinine level above the reference level is due to another cause than administration of dronedarone or of compound B, then appropriate treatment of such another cause shall be undertaken,
- 10 e) repeating steps b), c) and d) for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.
- 15

6. Use according to claim 5 wherein patients have an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said patients being defined with the following steps:

- 20 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,
- c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B
- 25 d<sub>1</sub>) when the increase is reversible, treatment with said combination is pursued,
- e<sub>1</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>1</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

7. Use according to claim 5 wherein patients have an increase of creatinine level due to compound B administration, said patients being defined with the following steps:

- 30 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,
- b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,

41

c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B  
d<sub>2</sub>) when the increase is not reversible, treatment with compound B may be interrupted  
e<sub>2</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>2</sub>) for the duration of the treatment with said  
5 combination.

8. Use according to claim 5 and for the prevention of death of patients having an increase of creatinine level due to dronedarone administration, said patients being defined with the following steps:

10 a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,  
b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,  
c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B  
15 d<sub>1</sub>) when the increase is reversible, treatment with said combination is pursued,  
e<sub>1</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>1</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

9. Use according to claim 5 and for the prevention of death of patients having  
20 an increase of creatinine level due to compound B administration, said patients being defined with the following steps:

a) initially measuring serum creatinine levels, which provides a reference level,  
b) monitoring serum creatinine levels at regular intervals during treatment of the patient by dronedarone and by the compound B,  
25 c<sub>1</sub>) if the serum creatinine levels increases above the reference level, temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B  
d<sub>2</sub>) when the increase is not reversible, treatment with compound B may be interrupted  
e<sub>2</sub>) repeating steps b), c<sub>1</sub>) and d<sub>2</sub>) for the duration of the treatment with said combination.

30

10. Use according anyone of the preceding claims for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

11. Use according to any of claims 5 to 10, wherein the serum creatinine level in  
35 step a) is measured within 3 to 15 days after initiation of treatment with dronedarone.

12. Use according to any of claims 5 to 11, wherein the serum creatinine level in step a) is measured within one week after initiation of treatment with dronedarone.

5           13. Use according to any of claims 5 to 12, wherein the monitoring of the serum creatinine level is effected according to the prescription labelling for the compound B.

10           14. Use according to claim 5, wherein step c) is achieved by temporarily interrupting treatment with dronedarone, while maintaining treatment with compound B.

15           15. Use according to claim 14, wherein the interruption of dronedarone treatment ranges from 1 to 2 weeks.

20           16. A method of managing the risk of an increase in the mortality rate in patients treated by an association of dronedarone and of at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics which method comprises the steps a) to e) as defined in claim 5.

25           17. A method of treatment of patients with cardiac arrhythmia comprising the administration of dronedarone to patients treated, in addition, by at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics, which method comprises the steps a) to e) as defined in claim 5.

30           18. The method according to claim 16, for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

35           19.     A method of treatment of patients with arrhythmia comprising  
              i) initiating administration of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in said patient;  
              ii) obtaining a blood sample from the patient following initiation of administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient, and  
              iii) measuring the serum creatinine level from the blood sample to provide a reference level.

40           20.     The method according to claim 18 further comprising:

43

26

iv) discontinuing administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, temporarily, and

v) obtaining a blood sample from the patient following discontinuance of administration of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the patient, and

vi) measuring the serum creatinine level in the blood sample from the patient following discontinuance to provide a reference level.

21. The method according to claim 19 or claim 20, wherein the patient is also being treated with a compound selected from the group consisting of ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics.

22. A method of treatment of patients with arrhythmia, wherein dronedarone or one of its pharmaceutically acceptable salts is used in combination with at least a compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics, said method comprising

i) initiating administration of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in said patient;

ii) obtaining a blood sample from the patient following initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, administration to the patient,

iii) measuring the serum creatinine levels in the blood sample to provide a reference level,

iv) obtaining a blood sample from the patient and measuring serum creatinine levels during treatment of the patient by dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and by the compound B,

v) determining the cause of an increase serum creatinine levels above the reference level,

vi) continuing treatment of dronedarone and compound B when the increase is due to treatment with dronedarone or pharmaceutically acceptable salt thereof; or interrupting treatment with compound B when the increase is caused by treatment with compound B; or undertaking appropriate treatment when the increase is due to a cause other than administration of dronedarone or of compound B, and

vii) repeating steps iv) to vii) at regular intervals for the duration of the treatment with dronedarone and compound B.

35

44

27

23. The method according to any one of claims 19 to 22 for the treatment of patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

24. The method according to any one of claims 19 to 23, wherein the serum creatinine level in step iii) is measured within 3 to 15 days after initiation of treatment with dronedarone.

25. The method according to any one of claims 19 to 23, wherein the serum creatinine level in step iii) is measured within one week after initiation of treatment with dronedarone.

26. A method of providing dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said dronedarone or pharmaceutically acceptable salt thereof is provided along with information indicating the serum creatinine levels increase following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The method according to claim 26 wherein the information comprises printed matter that indicates that serum creatinine level increases following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The method according to claim 26 or 27 wherein the information comprises written material recommending that if an increase in creatininemia is observed, this value should be used as the new baseline.

25

29. The method according to claim 27 or 28 wherein the printed matter is a label.

30. A method of promoting the use of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the method comprising the step of conveying to a recipient at least one message selected from the group consisting of:

- (1) measure plasma creatinine values 7 days after treatment initiation of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (2) if an increase in creatininemia is observed, this value should be used as the new baseline;

45

- (3) serum creatinine levels increase following treatment initiation of dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (4) the elevation of serum creatinine level reaches a plateau; and
- (5) an increase in serum creatinine levels is reversible after discontinuation of dronedarone or pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. An article of manufacture comprising

- a) a packaging material;
- b) dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- 10 c) a label or package insert contained within the packaging material indicating that serum creatinine levels may change following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. A package comprising dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a label, said label comprising a printed statement which informs a prospective user that an increase in serum creatinine has been observed following initiation of treatment with dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A package comprising dronedarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a label, said label comprising a printed statement which recommends that if an increase in creatininemia is observed following treatment initiation of dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the increased value should be used as a baseline.

25 34. A method of transforming a patient treated by an association of dronedarone and at least one compound B selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics by managing the risk of an increase in the mortality rate in said patient which method comprises

i) initiating dronedarone treatment,

30 ii) measuring serum creatinine levels increase following dronedarone treatment initiation, which provides a reference level, said serum creatinine level reaching a plateau,

iii) temporarily discontinuing dronedarone treatment, and

iv) measuring that the increase is reversible after dronedarone discontinuation.

**UTILIZACIÓN DE DRONEDARONA PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO  
PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARRITMIA Y QUE TIENEN UN  
INCREMENTO DEL NIVEL DE CREATININA DEBIDO A LA ADMINISTRACIÓN DE  
DRONEDARONA**

5

La presente invención se refiere a la utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, en la que dichos pacientes tienen un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona y a un método para  
10 gestionar el riesgo debido a una observación del incremento de creatinina sérica que da lugar al tratamiento inapropiado de pacientes con CHF (Fallo Cardíaco Congestivo). La presente invención se refiere más específicamente a un método para gestionar el riesgo debido a una observación de incremento de creatinina sérica en pacientes tratados con dronedarona y con inhibidores de ACE o antagonistas de angiotensina II  
15 o diuréticos ahorradores de potasio.

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

20

La dronedarona es un agente antiarrítmico eficaz en la reducción de la hospitalización cardiovascular y muerte en pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular o con una historia de fibrilación auricular o palpitación auricular. Por la ruta oral, la dronedarona se administra en dosis diarias de hasta 800 mg, en una  
25 o varias tomas.

La creatinina es un producto final del metabolismo muscular, que se filtra libremente en el glomérulo y no se metaboliza en el riñón. Se secreta por los túbulos proximales tanto por la ruta secretora aniónica como catiónica. Habitualmente, un  
30 incremento en el nivel de creatinina se considera como un marcador de filtración glomerular disminuida y como un signo de deterioro renal (Journal of Internal medicine, 1999, 246, 247-252).

Durante los ensayos clínicos con la dronedarona, se ha observado que la  
35 administración de este principio activo está asociada con un incremento ligero en los

niveles de creatinina sérica del paciente. Este incremento ocurrió pronto después del inicio del tratamiento (en dos días). Los niveles de creatinina permanecieron estables durante el tratamiento y volvieron a la línea base en los tres días posteriores a la suspensión del tratamiento.

5

Sin embargo, se ha demostrado que dicho incremento en los niveles de creatinina no está unido a deterioro renal, sino que se debe a una secreción disminuida de esta sustancia a nivel tubular renal. De hecho, en un estudio específico en sujetos sanos, se mostró que este incremento estaba relacionado con la inhibición de la secreción de creatinina a nivel tubular, sin efecto en la filtración glomerular o en el flujo sanguíneo renal. Así, la dronedarona no puede considerarse como un agente nefrotóxico. Esta disminución en la secreción tubular de la creatinina también se muestra con otros fármacos tales como cimetidina, trimetoprim o incluso amiodarona (Br. J. Clin. Pharmac., 1993, 36, 125-127).

15

Este efecto de la dronedarona en los niveles de creatinina presenta una relevancia particular cuando este agente se co-receta a pacientes que reciben otra terapia que podría interaccionar con la función renal. Este es especialmente el caso para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular tales como pacientes con fallo cardíaco, enfermedad coronaria y otros factores de riesgo cardiovasculares que reciben inhibidores de ACE y/o antagonistas del receptor de angiotensina II y/o espironolactona u otros diuréticos ahorradores de potasio. De hecho, se sabe que dichas categorías de ingredientes activos tienen efectos adversos en la función renal. En pacientes tratados tanto con dronedarona como con inhibidores de ACE y/o antagonistas del receptor de angiotensina II y/o diuréticos ahorradores de potasio, un incremento en los niveles de creatinina puede malinterpretarse por el médico como un signo de nefrotoxicidad de los inhibidores de ACE o los antagonistas del receptor de angiotensina II o los diuréticos ahorradores de potasio, dando lugar a la suspensión inapropiada de estos agentes. Se ha mostrado que estos tratamientos previenen la mortalidad en pacientes con fallo cardíaco (Pfeffer MA et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators, N. Engl. J. Med. 1992 Sep 3;327(10):669-77; Pitt B et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, N. Engl. J. Med. 1999;341:709-

717; Pitt B et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction., N. Engl. J. Med. 2003;348:1309-1321) y en pacientes con enfermedad coronaria (Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data  
5 from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998;97:2202-2212; Swedberg K et al., Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II)., N. Engl. J. Med. 1992;327:678-684; Dickstein K et al., Effects of  
10 losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensina II Antagonist Losartan, Lancet 2002;360:752-760) o para prevenir eventos, incluyendo mortalidad cardiovascular, en pacientes con riesgo cardiovascular (Yusuf S et al., Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes  
15 Prevention Evaluation Study Investigators., N. Engl. J. Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53). La interrupción inapropiada del tratamiento con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina II o diuréticos ahorradores de potasio expone por lo tanto a estos pacientes a una morbilidad y mortalidad cardiovascular incrementadas.

20

El Solicitante ha encontrado ahora un método para gestionar dicho riesgo. El método según la invención permite disminuir el riesgo de una interrupción inapropiada del tratamiento con inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II o diuréticos ahorradores de potasio, que permite consecuentemente disminuir el riesgo  
25 de morbilidad y mortalidad del paciente.

La presente invención se refiere por lo tanto a un método para gestionar el riesgo de una proporción de morbilidad y mortalidad incrementada en pacientes tratados con una asociación de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y  
30 de al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio. Dicho método se realiza realizando las etapas siguientes:

a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, tal como en una semana después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que  
35 proporciona un nivel de referencia,

- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con el compuesto B (según se recomienda en el etiquetado del compuesto B),
- 5 c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, debería hacerse un juicio clínico para determinar si el incremento se debe a la dronedarona, al compuesto B o a otra causa,
- 10 d) con el fin de ayudar en el juicio clínico y evaluar si el incremento se debe a la dronedarona, la dronedarona puede interrumpirse temporalmente. El retorno a la línea base en 5 días será altamente sugestivo de la responsabilidad de la dronedarona, como se demuestra en otro ensayo clínico. Si a pesar de la suspensión, los niveles de creatinina no disminuyen, debería considerarse otra causa incluyendo otros tratamientos.
- Si, por este medio, se piensa que el incremento se debe a la dronedarona, puede continuarse el tratamiento concomitante con B con una monitorización regular de los niveles de creatinina,
  - si se piensa que el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe al compuesto B, deberían seguirse las instrucciones del etiquetado del compuesto B y podría considerarse un tratamiento alternativo,
  - si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a otra causa que a la administración de dronedarona o del compuesto B, debería emprenderse un tratamiento apropiado de dicha causa,
- 25 e) repetir las etapas b), c) y d) durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

La presente invención se refiere además a un método para gestionar el riesgo de un incremento en la proporción de mortalidad en pacientes tratados con una asociación de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y de al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo el método las etapas siguientes:

- 35 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,

49  
50

- 5 b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, determinar si el incremento se debe a la dronedarona, al compuesto B o a otra causa,
- 10 d) si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a la dronedarona, el tratamiento con dronedarona y el compuesto B puede continuarse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe al compuesto B, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a otra causa que a la administración de dronedarona o del compuesto B, debería emprenderse un tratamiento apropiado de dicha otra causa,
- 15 e) repetir las etapas b), c) y d) durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de pacientes con arritmia cardíaca que comprende la administración de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente a los pacientes tratados, además, con al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo el método las etapas siguientes:

- 25 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, determinar si el incremento se debe a la dronedarona, al compuesto B o a otra causa,
- 30 d) si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a la dronedarona, el tratamiento con dronedarona y el compuesto B puede continuarse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe al compuesto B, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a otra
- 35

51

6

causa que a la administración de dronedarona o del compuesto B, debería emprenderse un tratamiento apropiado de dicha otra causa,

e) repetir las etapas b), c) y d) durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

5

El presente método de tratamiento puede estar dirigido más específicamente al tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular.

Los ejemplos de inhibidores de ACE pueden ser captopril, enalapril, perindopril, quinapril, lisinopril, ramipril, etc...

10 Los ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II pueden ser losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, irbesartan, etc...

Los ejemplos de diuréticos ahorradores de potasio pueden ser espironolactona, eplerenona, etc...

15 Dichos compuestos se recetan habitualmente para la prevención y tratamiento de varias patologías de la función cardiaca, tales como trastornos cardiovasculares, fallo cardiaco congestivo, disfunción ventricular izquierda o hipertensión.

Respecto a la dronedarona, la dosis diaria por la ruta oral es hasta 800 mg, en una o varias tomas.

20 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 es determinada por el médico de acuerdo con la vía de administración, el peso y la respuesta del paciente.

25 Las formas de dosificación unitarias apropiadas para la dronedarona comprenden las formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, así como las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, las formas adaptadas para inhalación, administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o  
30 intravenosa, las formas rectales y los implantes. Para la aplicación tópica, la dronedarona puede utilizarse como cremas, geles, pomadas o lociones.

Respecto a la etapa a) de los métodos de la invención, como se ha mencionado anteriormente, en la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular o  
35 palpitación auricular el incremento máximo en los niveles de creatinina, comparado

con el nivel antes de la administración de dronedarona, fue menor del 30% con un incremento medio que varía de 10 a 15% o más. Durante el tratamiento con dronedarona, los niveles de creatinina medios permanecieron estables, lo que corresponde a un plató.

5

En la etapa a) de los métodos según la invención, los niveles de creatinina sérica pueden medirse en particular una semana después del comienzo de la administración de dronedarona al paciente.

Por "inicialmente" en la etapa a), se puede querer decir por ejemplo "una  
10 semana después del inicio del tratamiento con dronedarona", entendiéndose que unos pocos días menos o más también están incluidos en el alcance de la etapa a), de manera que el nivel de referencia para la creatinina sérica puede medirse a los 3 a 15 días, más particularmente 3 a 11 días, por ejemplo, después del comienzo de la administración de dronedarona al paciente.

15

En la etapa b) de los métodos según la invención, la monitorización de los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares significa que la creatinina sérica debe medirse durante la duración total del tratamiento con dronedarona y el compuesto B, tomando como base un esquema que depende del estado patológico  
20 específico del paciente y del prospecto del compuesto B. Dicha monitorización puede realizarse por ejemplo cada 2 meses en pacientes con deterioro renal.

La etapa c) de los métodos según la presente invención está dirigida a identificar si la dronedarona o el compuesto B puede ser la causa del incremento en el  
25 nivel de creatinina por encima del nivel de referencia, o si puede deberse a otra causa, es decir, una causa externa a los principios activos administrados al paciente. De hecho, varios estados patológicos pueden ser responsables de la elevación de creatinina transitoria o permanente, por ejemplo diabetes o función cardíaca deteriorada, deshidratación, hipovolemia, deterioro renal, toxicidad de fármacos etc...  
30 Así, un deterioro del estado patológico de pacientes en tratamiento con dronedarona y el compuesto B puede implicar una elevación de la creatinina sérica.

La etapa c) puede conseguirse mediante la interrupción temporal del tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B.

De hecho, el compuesto B no debería interrumpirse en primer lugar a menos que haya una razón específica, especialmente en pacientes CHF.

La interrupción temporal del tratamiento con dronedarona o la suspensión de la dronedarona puede variar por ejemplo de 1 a 2 semanas. Entonces debería medirse el  
5 nivel de creatinina sérica. Si retorna al nivel de referencia, el tratamiento con dronedarona debería reinstaurarse. De hecho, esto significaría que el incremento en creatinina se debía a la dronedarona en sí misma y que no estaba relacionado con ninguna otra enfermedad concomitante incluyendo toxicidad por otro fármaco.

Por otra parte, si el nivel de creatinina no retorna al nivel de referencia después  
10 de la interrupción del tratamiento con dronedarona, esto implicaría que la dronedarona no es la causa del incremento de creatinina adicional. En dicho caso, debería determinarse si el incremento se debe al compuesto B, en cuyo caso el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse, o al menos monitorizarse de cerca para evitar el deterioro renal, o si el incremento se debe a otra causa, como se ha descrito  
15 anteriormente, en cuyo caso debería emprenderse el tratamiento apropiado de dicha otra causa. El tratamiento apropiado lo debe decidir el médico dependiendo de la condición clínica del paciente y de las patologías asociadas.

Otra materia de la presente invención es la utilización de dronedarona para  
20 preparar un medicamento para utilizarse en el tratamiento de la arritmia, en la que la dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente se utiliza en combinación con un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio y en la que dicha utilización implica las etapas siguientes:

- 25 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de  
30 referencia, determinar si el incremento se debe a la dronedarona, al compuesto B o a otra causa,
- d) si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a la dronedarona, el tratamiento con dronedarona y el compuesto B puede continuarse; si el incremento en el nivel de creatinina  
35 sérica por encima del nivel de referencia se debe al compuesto B, el

54

tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a otra causa que a la administración de dronedarona o del compuesto B, debería emprenderse un tratamiento apropiado de dicha otra causa,

- 5 e) repetir las etapas b), c) y d) durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de, o una asociación de, dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

- 15 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,  
b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,  
c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de  
20 referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B  
d<sub>1</sub>) cuando el incremento es reversible, el tratamiento con dicha combinación se continúa,  
e<sub>1</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>1</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha  
25 combinación.

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de, o una asociación de, dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración del compuesto B, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

- 30 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de  
35 referencia,

SS

- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se
- 5 mantiene el tratamiento con el compuesto B
- d<sub>2</sub>) cuando el incremento no es reversible, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse
- e<sub>2</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>2</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

10

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de, o una asociación de, dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio para preparar un medicamento

15 para la prevención de muerte de pacientes con arritmia cardíaca, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

- a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- 20 b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,
- 25 d<sub>1</sub>) cuando el incremento es reversible, el tratamiento con dicha combinación se continúa,
- e<sub>1</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>1</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

30 En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de, o una asociación de, dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio para preparar un medicamento para la prevención de muerte de pacientes con arritmia cardíaca, teniendo dichos

- pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración del compuesto B, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:
- a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
  - 5 b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
  - c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B
  - 10 d<sub>2</sub>) cuando el incremento no es reversible, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse
  - e<sub>2</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>2</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.
- 15 En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento en el nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, incrementándose dicho nivel de creatinina después del inicio del tratamiento con
- 20 dronedarona, alcanzando dicho incremento del nivel de creatinina un plató y utilizándose como una línea base nueva, siendo dicho incremento del nivel de creatinina reversible después de la suspensión de la dronedarona.

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de

25 dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, en el que dicha utilización implica las etapas siguientes:

- i) iniciar el tratamiento con dronedarona
- 30 ii) medir el incremento del nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que proporciona un nivel de referencia, alcanzando dicho nivel de creatinina sérica un plató,
- iii) suspender temporalmente la dronedarona
- iv) medir que el incremento es reversible después de la suspensión de la
- 35 dronedarona.

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de una asociación de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y el compuesto B como se ha definido anteriormente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento en el nivel de creatinina que no es debido a la administración del compuesto B, incrementándose dicho nivel de creatinina después del inicio del tratamiento con dronedarona, alcanzando dicho incremento del nivel de creatinina un plató y utilizándose como una línea base nueva, siendo dicho incremento del nivel de creatinina reversible después de la suspensión de la dronedarona.

10

En una realización, la materia de la presente invención es la utilización de una asociación de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y el compuesto B como se ha definido anteriormente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina que no es debido a la administración del compuesto B, en el que dicha utilización implica las etapas siguientes:

- i) iniciar el tratamiento con dronedarona
- ii) medir el incremento del nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que proporciona un nivel de referencia, alcanzando dicho nivel de creatinina sérica un plató,
- iii) suspender temporalmente la dronedarona
- iv) medir que el incremento es reversible después de la suspensión de la dronedarona.

El incremento del nivel de creatinina puede ser un incremento de aproximadamente 0,1 mg/dL.

El plató mencionado anteriormente puede alcanzarse después de 3 a 15 días, más particularmente 3 a 11 días, por ejemplo después de siete días.

30

El hecho de que el incremento del nivel de creatinina sea reversible puede medirse en los 5 días después de la suspensión de la dronedarona.

Puede hacerse mención a que las expresiones "nivel de referencia" y "línea base nueva" son equivalentes.

35

Puede hacerse mención a que el plató se define por la medida del nivel de creatinina sérica.

Puede hacerse mención a que el nivel de creatinina sérica se mide a partir de una muestra de sangre, obteniéndose dicha muestra de sangre de un paciente.

En una realización, la materia de la presente invención es un método de tratamiento de pacientes con arritmia que comprende

i) iniciar la administración de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta en dicho paciente;

ii) obtener una muestra de sangre del paciente después del inicio de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente, y

iii) medir los niveles de creatinina sérica a partir de la muestra de sangre para proporcionar un nivel de referencia. En algunas realizaciones, el paciente también se trata con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en los 3 a 15 días, más particularmente en los 3 a 11 días después del inicio del tratamiento con dronedarona. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en una semana después del inicio del tratamiento con dronedarona.

En una realización, la materia de la presente invención es un método de tratamiento de pacientes con arritmia que comprende

i) iniciar la administración de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta en dicho paciente;

ii) obtener una muestra de sangre del paciente después del inicio de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente,

iii) medir el nivel de creatinina sérica a partir de la muestra de sangre para proporcionar un nivel de referencia;

iv) suspender la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, temporalmente;

39

v) obtener una muestra de sangre del paciente después de la suspensión de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente; y

vi) medir el nivel de creatinina sérica en la muestra de sangre del paciente después de la suspensión para proporcionar un nivel de referencia. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular. En algunas realizaciones, el paciente también se trata con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en los 3 a 15 días, más particularmente en los 3 a 11 días después del inicio del tratamiento con dronedarona. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en una semana después del inicio del tratamiento con dronedarona.

En una realización, la materia de la presente invención es un método de tratamiento de pacientes con arritmia, en el que la dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente se utiliza en combinación con al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo dicho método

i) iniciar la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, en dicho paciente;

ii) obtener una muestra de sangre del paciente después del inicio de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente,

iii) medir el nivel de creatinina sérica en la muestra de sangre para proporcionar un nivel de referencia,

iv) obtener una muestra de sangre del paciente y medir el nivel de creatinina sérica durante el tratamiento del paciente con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, y con el compuesto B,

v) determinar la causa de un incremento del nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia,

vi) continuar el tratamiento de dronedarona y el compuesto B cuando el incremento se deba al tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta; o interrumpir el tratamiento con el compuesto B cuando el incremento esté causado por el tratamiento con el compuesto B; o emprender el

tratamiento apropiado cuando el incremento se deba a una causa distinta de la administración de dronedarona o del compuesto B, y

vii) repetir las etapas iv) a vii) a intervalos regulares durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en los 3 a 15 días, más particularmente en los 3 a 11 días después del inicio del tratamiento con dronedarona. En algunas realizaciones, el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en una semana después del inicio del tratamiento con dronedarona.

10

En una realización, la materia de la presente invención es un método para proporcionar dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, en el que dicha dronedarona o sal aceptable farmacéuticamente de ésta, se proporciona junto con información que indica el incremento en el nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta. En algunas realizaciones la información comprende un impreso que indica el incremento en el nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta. En algunas realizaciones, la información comprende un impreso que recomienda que si se observa un incremento en creatininemia, este valor debería utilizarse como la línea base nueva. En algunas realizaciones, el impreso es una etiqueta.

20

El término "proporcionar" incluye venta, distribución, transporte, oferta de venta, importación etc.

25

En una realización, la materia de la presente invención es un método para fomentar la utilización de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, comprendiendo el método la etapa de transmitir a un receptor al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

30

(1) medir los valores de creatinina plasmática en los 7 días después del inicio del tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta;

(2) si se observa un incremento en creatininemia, este valor debería utilizarse como la línea base nueva;

35

(3) el nivel de creatinina sérica se incrementa después del inicio del tratamiento de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta;

(4) la elevación del nivel de creatinina sérica alcanza un plató; y

(5) un incremento en el nivel de creatinina sérica es reversible después de la suspensión de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

5 En una realización, la materia de la presente invención es un producto de fabricación que comprende

a) un material de envasado;

b) dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta; y

c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que

10 el nivel de creatinina sérica puede cambiar después del inicio del tratamiento de dronedarona, una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

En una realización, la materia de la presente invención es un envase que comprende dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta y una  
15 etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un usuario esperado que se ha observado un incremento en creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

En una realización, la materia de la presente invención es un envase que  
20 comprende dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que recomienda que si se observa un incremento en creatininemia después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, el valor incrementado debería utilizarse como una línea base.

25

En una realización, la materia de la presente invención es un método para transformar un paciente tratado con una asociación de dronedarona y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio mediante la gestión del riesgo de  
30 un incremento en la proporción de la mortalidad en dicho paciente, comprendiendo el método

i) iniciar el tratamiento con dronedarona,

ii) medir los incrementos del nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que proporciona un nivel de referencia,

35 iii) medir que el incremento alcanza un plató,

- iv) suspender temporalmente el tratamiento con dronedarona, y
- v) medir que el incremento es reversible después de la suspensión de la dronedarona.

5 Una sal aceptable farmacéuticamente de dronedarona puede ser la sal hidrocioruro.

Las utilizations descritas anteriormente como por ejemplo la utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente  
10 puede entenderse como la utilización de un compuesto o una asociación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o como la utilización de un compuesto o una asociación para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o como un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o como  
15 un compuesto o una asociación para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Este compuesto y asociación también pueden utilizarse para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

20 La presente invención se ilustra por los datos clínicos siguientes.

### Ejemplo 1

Como comentario preliminar, se ha observado y después demostrado en un ensayo clínico en 627 pacientes con un episodio grave reciente de fallo Cardíaco  
25 Congestivo (ANDROMEDA) que entre todos los factores de pronóstico, el factor de riesgo más importante para la muerte en pacientes que reciben la dronedarona concomitantemente, era la ausencia de tratamiento con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina II (tabla 1).

Tabla 1: Riesgo relativo ajustado del tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por factores de pronóstico hasta el 16 de enero 2003 - todos los pacientes aleatorizados y tratados con un episodio grave reciente de CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

| Factor de pronóstico                                           | Riesgo             | Riesgo relativo ajustado (a) |                |             |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------|-------------|
|                                                                |                    | Riesgo relativo              | 95% CI (b)     | Valor p (c) |
| Inhibidor de ACE o antagonista del receptor de angiotensina II | Toma / No de tomas | 0,21                         | [0,097; 0,432] | 0,00003     |

- 5
- (a) Determinado a partir del modelo de regresión de Cox.

(b) Intervalo de Confianza.

(c) Significancia estadística.

Ejemplo 2

- 10
- A pesar de la misma distribución del tratamiento con inhibidores de ACE/antagonistas del receptor de AII en la línea base, el tratamiento concomitante con estos fármacos se desequilibra durante el curso del estudio ANDROMEDA, ya que más pacientes en el grupo dronedarona 400 mg BID suspendieron estos tratamientos y una menor cantidad los empezaron (tabla 2).
- 15
- Tabla 2- Número (%) de pacientes según la distribución de la toma de inhibidor de ACE/antagonista del receptor de AII - todos los pacientes aleatorizados y tratados con un episodio grave reciente de CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

|                                                                                                                                                     | Placebo (N=317) | Dronedarona 400 mg BID (N=310) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| Pacientes con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII en la línea base                                                                | 267 (84,2%)     | 274 (88,4%)                    |
| Pacientes con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII en la línea base que no interrumpieron estos tratamientos                       | 254 (80,1%)     | 237 (76,5%)                    |
| Pacientes que empezaron con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII después de la línea base que no interrumpieron estos tratamientos | 27 (8,5%)       | 12 (3,9%)                      |
| Pacientes que suspendieron el tratamiento con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII                                                 | 18 (5,7%)       | 41 (13,2%)                     |
| Pacientes que nunca fueron tratados con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII                                                       | 18 (5,7%)       | 20 (6,5%)                      |

64

Entre los pacientes que interrumpieron, o que no empezaron el tratamiento con inhibidores de ACE/antagonistas del receptor de AII (de aquí en adelante “ACE/AII”), más pacientes en el grupo dronedarona 400 mg BID murieron, al contrario que los pacientes que nunca interrumpieron inhibidores de ACE /antagonistas del receptor de AII (3,6% y 4%, respectivamente en los grupos placebo y dronedarona 400 mg BID) como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 -Número (%) de pacientes que murieron según la toma de inhibidores de ACE/antagonistas del receptor de AII hasta el 16 de enero 2003 - todos los pacientes aleatorizados y tratados con un episodio grave reciente de CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

|                                                                                                   | Placebo<br>(N=317) | Dronedarona<br>400 mg BID<br>(N=310) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Nunca interrumpieron inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII concomitante           | 10 / 281 (3,6 %)   | 10 / 249 (4 %)                       |
| Nunca tomaron o interrumpieron inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de AII concomitante | 2 / 36 (5,6 %)     | 15 / 61 (24,6 %)                     |

Ejemplo 3

La tabla 4 muestra cómo un incremento en el nivel de creatinina induce al médico a interrumpir el tratamiento con ACE/AII.

Tabla 4: Número (%) de pacientes que pararon ACE/AII y que tenían la creatinina sérica incrementada durante el periodo de tratamiento - Todos los pacientes aleatorizados y tratados con un episodio grave reciente de CHF (EFC4966/ANDROMEDA)

| Efectos adversos                  | Placebo<br>n=317 | Dronedarona<br>400 mg BID<br>n=310 |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------------|
| Creatinina sanguínea incrementada | 0 / 18 (0,0%)    | 13 / 41 (31,7%)                    |
| Deterioro renal                   | 0 / 18 (0,0%)    | 1 / 41 (2,4%)                      |

En el grupo dronedarona 400 mg BID, 14 de 41 pacientes que suspendieron ACE/AII experimentaron los efectos adversos “creatinina sanguínea incrementada” o “deterioro renal”, frente a ninguno entre los 18 pacientes que toman placebo en esta categoría. Esta observación apoya la hipótesis de que un incremento en la creatinina sérica observado en pacientes que toman dronedarona puede haber hecho que los investigadores suspendan el tratamiento con ACE/AII (tabla 4).

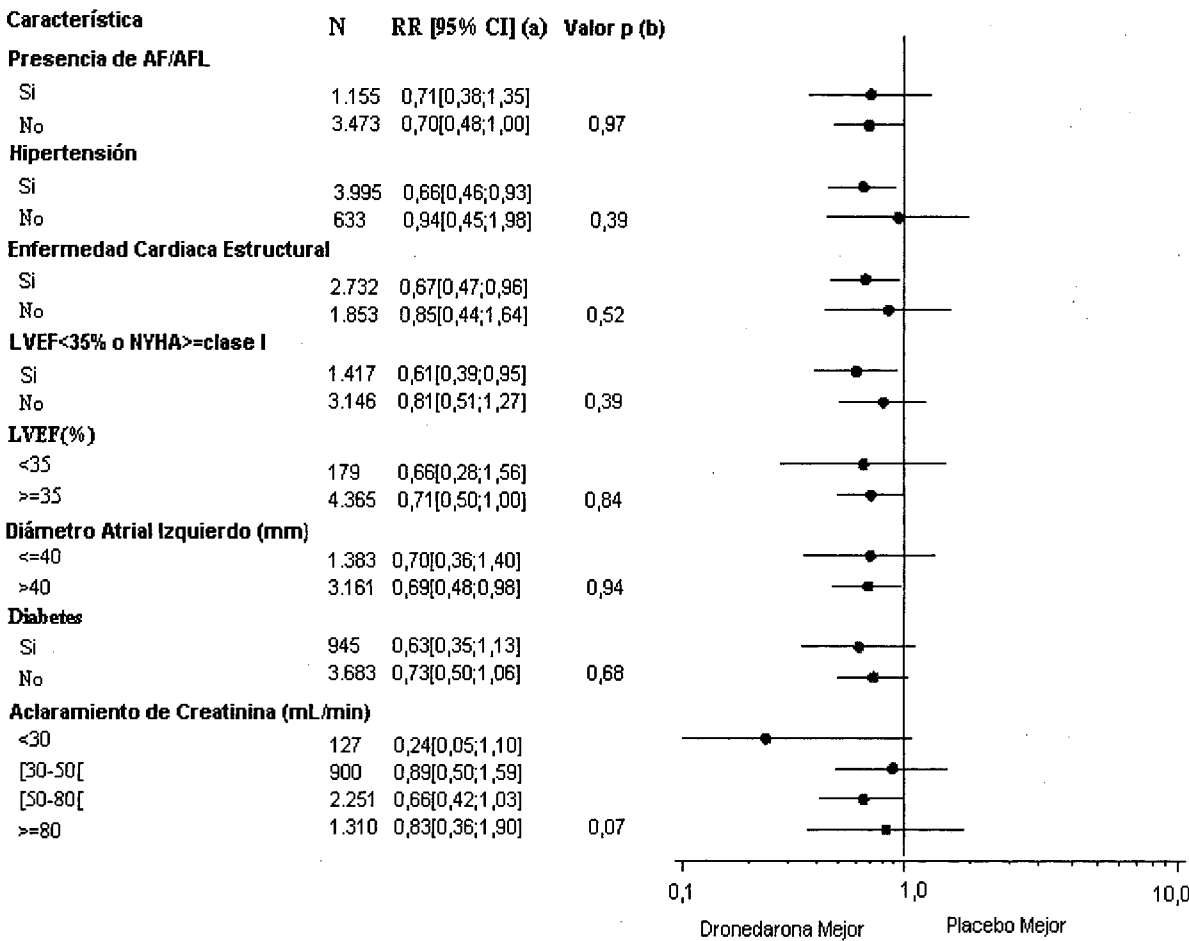
Ejemplo 4

En el ensayo ATHENA, se ha mostrado que las instrucciones mencionadas anteriormente para gestionar apropiadamente el incremento en la creatinina plasmática y los inhibidores de ACE/antagonistas del receptor de All son eficaces para la prevención de mortalidad cardiovascular y morbilidad cardiovascular (hospitalizaciones por razones cardiovasculares), incluidas en pacientes con diferentes estados de función renal, es decir, diferentes valores de aclaramiento de creatinina en la línea base (figura 1 y figura 2).

Figura 1: Estimaciones del riesgo relativo (dronedaron 400 mg BID frente a placebo) con intervalos de confianza (CI) del 95% según las características de la línea base – Muertes cardiovasculares – Todos los pacientes aleatorizados (EFC5555/ATHENA)

NYHA: New-York Heart Association (clasificación I a IV para insuficiencia cardiaca)  
LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda

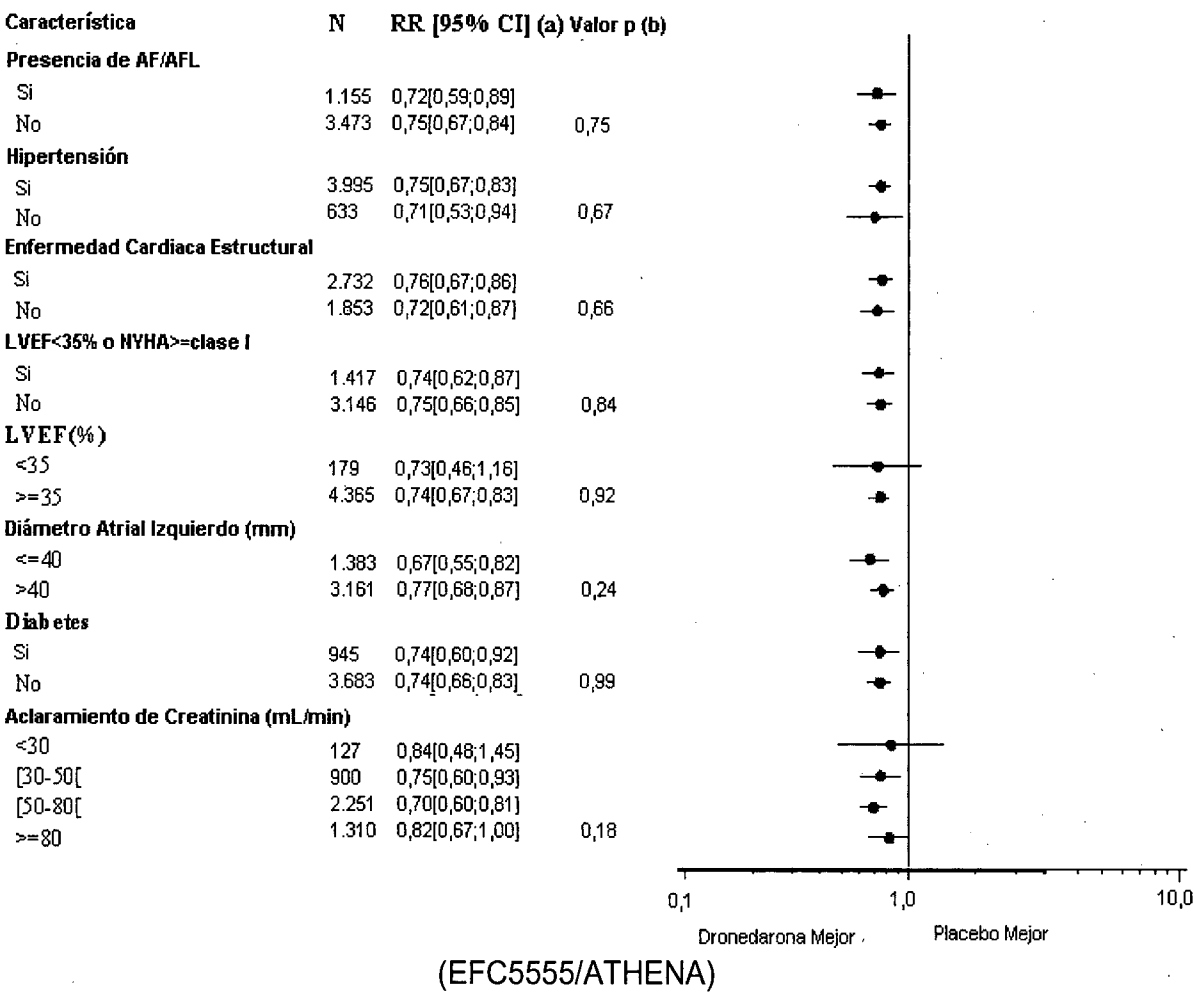
N: número de pacientes



RR: riesgo relativo

66

Figura 2 - Estimaciones del riesgo relativo (dronedarona 400 mg BID frente a placebo) con intervalos de confianza del 95% según las características de la línea base – hospitalización cardiovascular – todos los pacientes aleatorizados



5

Ejemplo 5

ACE/All se han utilizado ampliamente en el estudio clínico ATHENA y en la misma proporción en el grupo dronedarona y en el grupo placebo. Más del 75% de los pacientes había recibido uno de estos compuestos durante el estudio. La tabla 5 muestra los números y porcentajes de pacientes que utiliza varias medicaciones en la inclusión en el estudio, mientras que la tabla 6 muestra los números y porcentajes de pacientes que recibieron medicaciones concomitantes durante el estudio. Los diuréticos con propiedades ahorradoras de potasio, y entre ellos la espirolonolactona, también se han recetado en el ensayo ATHENA.

67

Tabla 5: Número (%) de medicaciones seleccionadas en la línea base - Todos los pacientes aleatorizados

|                                                                            | Placebo<br>(N=2.327) | Dronedaron<br>400 mg BID<br>(N=2.301) | Total<br>(N=4.628)   |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Agentes beta bloqueantes (excepto sotalol)                                 | 1.641 (70,5%)        | 1.628 (70,8%)                         | 3.269 (70,6%)        |
| <b>Inhibidores de ACE o antagonistas del receptor A II</b>                 | <b>1.602 (68,8%)</b> | <b>1.614 (70,1%)</b>                  | <b>3.216 (69,5%)</b> |
| Anticoagulante oral                                                        | 1.384 (59,5%)        | 1.403 (61,0%)                         | 2.787 (60,2%)        |
| Diuréticos                                                                 | 1.265 (54,4%)        | 1.227 (53,3%)                         | 2.492 (53,8%)        |
| Diuréticos distintos de espironolactona                                    | 1.224 (52,6%)        | 1.187 (51,6%)                         | 2.411 (52,1%)        |
| <b>Espironolactona</b>                                                     | <b>136 (5,8%)</b>    | <b>148 (6,4%)</b>                     | <b>284 (6,1%)</b>    |
| Dosis baja de aspirina (<= 365 mg)                                         | 1.019 (43,8%)        | 1.018 (44,2%)                         | 2.037 (44,0%)        |
| Estatinas                                                                  | 914 (39,3%)          | 878 (38,2%)                           | 1.792 (38,7%)        |
| Estatinas metabolizadas por CYP3A4                                         | 755 (32,4%)          | 737 (32,0%)                           | 1.492 (32,2%)        |
| Estatinas no metabolizadas por CYP3A4                                      | 166 (7,1%)           | 147 (6,4%)                            | 313 (6,8%)           |
| Antagonistas de calcio con efectos de disminución de la velocidad cardiaca | 307 (13,2%)          | 331 (14,4%)                           | 638 (13,8%)          |
| Digitalis                                                                  | 308 (13,2%)          | 321 (14,0%)                           | 629 (13,6%)          |
| Fármacos que interaccionan con la secreción tubular de creatinina          | 237 (10,2%)          | 229 (10,0%)                           | 466 (10,1%)          |
| Inhibidores moderados de CYP3A4                                            | 226 (9,7%)           | 214 (9,3%)                            | 440 (9,5%)           |
| Otra terapia antiplaquetaria crónica                                       | 166 (7,1%)           | 126 (5,5%)                            | 292 (6,3%)           |
| NSAID                                                                      | 123 (5,3%)           | 114 (5,0%)                            | 237 (5,1%)           |

Tabla 6: Número (%) de pacientes que recibieron medicaciones concomitantes – Todos los pacientes aleatorizados

|                                                                            | Placebo<br>(N=2.327) | Dronedaron<br>400 mg BID<br>(N=2.301) |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Agentes beta bloqueantes (excepto Sotalol)                                 | 1.860 (79,9%)        | 1.785 (77,6%)                         |
| <b>Inhibidores de ACE / antagonistas del receptor A II</b>                 | <b>1.800 (77,4%)</b> | <b>1.771 (77,0%)</b>                  |
| Anticoagulante oral                                                        | 1.643 (70,6%)        | 1.601 (69,6%)                         |
| Diuréticos                                                                 | 1.559 (67,0%)        | 1.524 (66,2%)                         |
| Diuréticos distintos de Espironolactona                                    | 1.522 (65,4%)        | 1.492 (64,8%)                         |
| <b>Espironolactona</b>                                                     | <b>262 (11,3%)</b>   | <b>257 (11,2%)</b>                    |
| Dosis baja de aspirina (<= 365 mg)                                         | 1.231 (52,9%)        | 1.225 (53,2%)                         |
| Estatinas                                                                  | 1.131 (48,6%)        | 1.044 (45,4%)                         |
| Metabolizadas por CYP3A4                                                   | 973 (41,8%)          | 909 (39,5%)                           |
| No metabolizadas por CYP3A4                                                | 305 (13,1%)          | 264 (11,5%)                           |
| Digitalis                                                                  | 574 (24,7%)          | 468 (20,3%)                           |
| Antagonistas de calcio con efectos de disminución de la velocidad cardiaca | 490 (21,1%)          | 459 (19,9%)                           |
| Fármacos que interaccionan con la secreción tubular de creatinina          | 434 (18,7%)          | 382 (16,6%)                           |
| Inhibidores moderados de CYP3A4                                            | 369 (15,9%)          | 323 (14,0%)                           |
| NSAID                                                                      | 359 (15,4%)          | 308 (13,4%)                           |
| Otra terapia antiplaquetaria crónica                                       | 260 (11,2%)          | 182 (7,9%)                            |

### REIVINDICACIONES

1. Utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, incrementándose dicho nivel de creatinina después del inicio del tratamiento con dronedarona, alcanzando dicho incremento del nivel de creatinina un plató y utilizándose como una línea base nueva, siendo dicho incremento del nivel de creatinina reversible después de la suspensión de la dronedarona.

10

2. Utilización según la reivindicación 1 en la que dicha utilización implica las etapas siguientes:

- i) iniciar el tratamiento con dronedarona
- ii) medir el nivel de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que proporciona un nivel de referencia, alcanzando dicho nivel de creatinina sérica un plató,
- iii) suspender temporalmente la dronedarona
- iv) medir que el incremento es reversible después de la suspensión de la dronedarona.

15

3. Utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento del nivel de creatinina que no se debe a la administración de al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, en la que dicha utilización implica las etapas i) a iv) como se ha definido en la reivindicación 2.

4. Un método para gestionar el riesgo de un incremento en la proporción de mortalidad en pacientes tratados con una asociación de dronedarona y de al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo el método las etapas i) a iv) como se ha definido en la reivindicación 2.

20

25

30

69

5. Utilización de dronedarona para preparar un medicamento para utilizarse en el tratamiento de la arritmia, en el que la dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente se utiliza en combinación con al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio y en el que dicha utilización implica las etapas siguientes:

- a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, determinar si el incremento se debe a la dronedarona, al compuesto B o a otra causa,
- d) si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a la dronedarona, el tratamiento con dronedarona y el compuesto B puede continuarse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe al compuesto B, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse; si el incremento en el nivel de creatinina sérica por encima del nivel de referencia se debe a otra causa que a la administración de dronedarona o del compuesto B, debería emprenderse un tratamiento apropiado de dicha otra causa,
- e) repetir las etapas b), c) y d) durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

6. Utilización según la reivindicación 5 en la que los pacientes tienen un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

- a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- c) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,

d<sub>1</sub>) cuando el incremento es reversible, el tratamiento con dicha combinación se continúa,

e<sub>1</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>1</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

5

7. Utilización según la reivindicación 5 en la que los pacientes tienen un incremento del nivel de creatinina debido a la administración del compuesto B, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,

10

b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,

c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,

15

d<sub>2</sub>) cuando el incremento no es reversible, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse,

e<sub>2</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>2</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

20

8. Utilización según la reivindicación 5 y para la prevención de muerte de los pacientes que tienen un incremento del nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,

25

b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,

c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,

30

d<sub>1</sub>) cuando el incremento es reversible, el tratamiento con dicha combinación se continúa,

e<sub>1</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>1</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

35

9. Utilización según la reivindicación 5 y para la prevención de muerte de los pacientes que tienen un incremento del nivel de creatinina debido a la administración del compuesto B, definiéndose dichos pacientes con las etapas siguientes:

- 5 a) medir inicialmente los niveles de creatinina sérica, lo que proporciona un nivel de referencia,
- b) monitorizar los niveles de creatinina sérica a intervalos regulares durante el tratamiento del paciente con dronedarona y con el compuesto B,
- 10 c<sub>1</sub>) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,
- d<sub>2</sub>) cuando el incremento no es reversible, el tratamiento con el compuesto B puede interrumpirse,
- e<sub>2</sub>) repetir las etapas b), c<sub>1</sub>) y d<sub>2</sub>) durante la duración del tratamiento con dicha combinación.

15

10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular.

11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la que el  
20 nivel de creatinina sérica en la etapa a) se mide en los 3 a 15 días después del inicio del tratamiento con dronedarona.

12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que el  
25 nivel de creatinina sérica en la etapa a) se mide en la semana después del inicio del tratamiento con dronedarona.

13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la que la monitorización del nivel de creatinina sérica se efectúa según el prospecto para el compuesto B.

30

14. Utilización según la reivindicación 5, en la que la etapa c) se consigue interrumpiendo temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B.

15. Utilización según la reivindicación 14, en la que la interrupción del tratamiento con dronedarona varía de 1 a 2 semanas.

5 16. Un método para gestionar el riesgo de un incremento en la proporción de mortalidad en pacientes tratados con una asociación de dronedarona y de al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo el método las etapas a) a e) como se ha definido en la reivindicación 5.

10 17. Un método de tratamiento de pacientes con arritmia cardíaca que comprende la administración de dronedarona a pacientes tratados, además, con al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo el método las etapas a) a e) como se ha definido en la reivindicación 5.

15

18. El método según la reivindicación 16, para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular.

20 19. Un método de tratamiento de pacientes con arritmia que comprende

i) iniciar la administración de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta en dicho paciente;

ii) obtener una muestra de sangre del paciente después del inicio de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente, y

25 iii) medir el nivel de creatinina sérica a partir de la muestra de sangre para proporcionar un nivel de referencia.

20. El método según la reivindicación 18 que comprende además:

30 iv) suspender la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, temporalmente, y

v) obtener una muestra de sangre del paciente después de la suspensión de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al paciente, y

35 vi) medir el nivel de creatinina sérica en la muestra de sangre del paciente después de la suspensión para proporcionar un nivel de referencia.

21. El método según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que el paciente también está siendo tratado con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio.

5

22. Un método de tratamiento de pacientes con arritmia, en el que la dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente se utiliza en combinación con al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio, comprendiendo dicho método

10

i) iniciar la administración de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, en dicho paciente;

ii) obtener una muestra de sangre del paciente después del inicio de la administración de dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, al

15

paciente,

iii) medir los niveles de creatinina sérica en la muestra de sangre para proporcionar un nivel de referencia,

iv) obtener una muestra de sangre del paciente y medir los niveles de creatinina sérica durante el tratamiento del paciente con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, y con el compuesto B,

20

v) determinar la causa de un incremento de los niveles de creatinina sérica por encima del nivel de referencia,

vi) continuar el tratamiento de dronedarona y el compuesto B cuando el incremento se deba al tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta; o interrumpir el tratamiento con el compuesto B cuando el incremento esté causado por el tratamiento con el compuesto B; o emprender el tratamiento apropiado cuando el incremento se deba a una causa distinta de la administración de dronedarona o del compuesto B, y

25

vii) repetir las etapas iv) a vii) a intervalos regulares durante la duración del tratamiento con dronedarona y el compuesto B.

30

23. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitación auricular.

24. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en los 3 a 15 días después del inicio del tratamiento con dronedarona.

5            25. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el nivel de creatinina sérica en la etapa iii) se mide en una semana después del inicio del tratamiento con dronedarona.

10           26. Un método para proporcionar dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, en el que dicha dronedarona o sal aceptable farmacéuticamente de ésta, se proporciona junto con información que indica el incremento en los niveles de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

15           27. El método según la reivindicación 26, en el que la información comprende un impreso que indica que el nivel de creatinina sérica se incrementa después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

20           28. El método según la reivindicación 26 ó 27 en el que la información comprende un impreso que recomienda que si se observa un incremento en la creatininemia, este valor debería utilizarse como la línea base nueva.

25           29. El método según la reivindicación 27 ó 28 en el que el impreso es una etiqueta.

30           30. Un método para fomentar la utilización de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, comprendiendo el método la etapa de transmitir a un receptor al menos un mensaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 30           (1) medir los valores de creatinina plasmática en los 7 días después del inicio del tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta;
- (2) si se observa un incremento en creatininemia, este valor debería utilizarse como la línea base nueva;
- (3) los niveles de creatinina sérica se incrementan después del inicio del tratamiento
- 35           de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta;

75

- (4) la elevación del nivel de creatinina sérica alcanza un plató; y
- (5) un incremento en los niveles de creatinina sérica es reversible después de la suspensión de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

- 5            31. Un producto de fabricación que comprende
- a)           un material de envasado;
  - b)           dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta; y
  - c)           una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que
- indica que los niveles de creatinina sérica pueden cambiar después del inicio del
- 10        tratamiento de dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

32. Un envase que comprende dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una declaración impresa que informa a un usuario esperado que se ha observado un
- 15        incremento en la creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta.

33. Un envase que comprende dronedarona o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta una
- 20        declaración impresa que recomienda que si se observa un incremento en creatininemia después del inicio del tratamiento con dronedarona, o una sal aceptable farmacéuticamente de ésta, el valor incrementado debería utilizarse como una línea base.

- 25            34.    Un método para transformar un paciente tratado con una asociación de dronedarona y al menos un compuesto B seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio mediante la gestión del riesgo de un incremento en la proporción de mortalidad en dicho paciente, comprendiendo el método

- 30            i)           iniciar el tratamiento con dronedarona,
- ii)           medir el incremento de los niveles de creatinina sérica después del inicio del tratamiento con dronedarona, lo que proporciona un nivel de referencia, alcanzando dicho nivel de creatinina sérica un plató,
- iii)          suspender temporalmente el tratamiento con dronedarona, y

- iv) medir que el incremento es reversible después de la suspensión de la dronedarona.

**Resumen:**

Utilización de dronedarona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes con arritmia, teniendo dichos pacientes un incremento en el nivel de creatinina debido a la administración de dronedarona, incrementándose dicho nivel de creatinina después del inicio del tratamiento con dronedarona, alcanzando dicho incremento del nivel de creatinina un plató y utilizándose como una línea base nueva, siendo dicho incremento del nivel de creatinina reversible después de la suspensión de la dronedarona.

10

15

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/005930

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

A61P43/00

A61K45/06

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 0 796 617 A (SANOFI SA [FR])<br>24 September 1997 (1997-09-24)                                                                                       | 1-34                  |
| Y         | page 4, lines 31-35; claims 1,3,8<br>page 5, line 49 - page 6, line 1; example 3<br>page 8, lines 23-46                                                 | 17,21-25              |
| X         | WO 2007/140989 A (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE])<br>13 December 2007 (2007-12-13)<br>page 1, paragraph 2                                  | 1-34                  |
| X         | WO 02/47660 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BOURRIAGUE-SEVE FREDERIQUE [FR]; BREUL THIERRY) 20 June 2002 (2002-06-20)<br>page 1, paragraphs 2,4<br>example 1 | 1-34                  |
|           | -/--                                                                                                                                                    |                       |

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

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 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

Baumgärtner, Heike

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/005930

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No.                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Y         | JP 2004 339218 A (NOVARTIS AG)<br>2 December 2004 (2004-12-02)<br><br>abstract<br>claims 1-4                                               | 4,10,16,<br>18,20,<br>21,<br>23-25,34 |
| Y         | WO 02/15891 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>[DE]; BOEHM PETER [DE]; MEINICKE WOLF<br>THOM) 28 February 2002 (2002-02-28)<br><br>abstract | 4,10,16,<br>18,20,<br>21,<br>23-25,34 |
| Y         | WO 00/27380 A (SEARLE & CO [US]; PEREZ<br>ALFONSO T [US]; LACHAPELLE RICHARD J [US];<br>RON) 18 May 2000 (2000-05-18)<br><br>abstract      | 4,10,16,<br>18,20,<br>21,<br>23-25,34 |
| Y         | US 4 868 179 A (COHN JAY N [US])<br>19 September 1989 (1989-09-19)<br><br>abstract                                                         | 4,10,16,<br>18,20,<br>21,<br>23-25,34 |
| Y         | US 2003/229007 A1 (LEVI ROBERTO [US] ET<br>AL) 11 December 2003 (2003-12-11)<br>claims 1,9                                                 | 17,21-25                              |

80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2009/005930

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,2, 3, 10, 19, 23, 26, 27-29, 30, 31, 32, 33

mono treatment:

dronedarone for treatment of patients with arrhythmia  
---

2. claims: 4, 10, 16, 18, 20, 21, 23-25, 34

combination treatment:

dronedarone and a compound B (selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics) for managing the risk of an increased morbidity and mortality  
---

3. claims: 17, 21, 22, 23-25

combination treatment:

dronedarone and a compound B (selected from ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and potassium sparing diuretics) for treatment of patients with cardiac arrhythmia  
---

82

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/005930

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0796617                                | A | 24-09-1997          | AU 719358 B2               | 04-05-2000          |
|                                           |   |                     | AU 2296297 A               | 10-10-1997          |
|                                           |   |                     | CA 2249481 A1              | 25-09-1997          |
|                                           |   |                     | CN 1213965 A               | 14-04-1999          |
|                                           |   |                     | FR 2746013 A1              | 19-09-1997          |
|                                           |   |                     | WO 9734597 A1              | 25-09-1997          |
|                                           |   |                     | HU 9902580 A2              | 28-05-2001          |
|                                           |   |                     | JP 3253092 B2              | 04-02-2002          |
|                                           |   |                     | JP 11507063 T              | 22-06-1999          |
|                                           |   |                     | NO 984299 A                | 17-11-1998          |
|                                           |   |                     | NZ 331931 A                | 25-08-2000          |
|                                           |   |                     | US 5985915 A               | 16-11-1999          |
|                                           |   |                     | ZA 9702340 A               | 18-09-1998          |
| WO 2007140989                             | A | 13-12-2007          | NONE                       |                     |
| WO 0247660                                | A | 20-06-2002          | AR 031649 A1               | 24-09-2003          |
|                                           |   |                     | AT 348599 T                | 15-01-2007          |
|                                           |   |                     | AU 1722902 A               | 24-06-2002          |
|                                           |   |                     | AU 2002217229 B2           | 18-05-2006          |
|                                           |   |                     | BG 107748 A                | 31-03-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0116060 A               | 02-03-2004          |
|                                           |   |                     | CA 2427375 A1              | 20-06-2002          |
|                                           |   |                     | CN 1479610 A               | 03-03-2004          |
|                                           |   |                     | CZ 20031612 A3             | 17-09-2003          |
|                                           |   |                     | DE 60125411 T2             | 11-10-2007          |
|                                           |   |                     | EP 1343473 A1              | 17-09-2003          |
|                                           |   |                     | FR 2817750 A1              | 14-06-2002          |
|                                           |   |                     | HK 1055906 A1              | 11-05-2007          |
|                                           |   |                     | HU 0500842 A2              | 28-12-2005          |
|                                           |   |                     | IL 155428 A                | 31-10-2007          |
|                                           |   |                     | IS 6801 A                  | 30-04-2003          |
|                                           |   |                     | JP 2004528277 T            | 16-09-2004          |
|                                           |   |                     | MA 26969 A1                | 20-12-2004          |
|                                           |   |                     | MX PA03005221 A            | 26-03-2004          |
|                                           |   |                     | NO 20031958 A              | 11-06-2003          |
|                                           |   |                     | NZ 525661 A                | 26-11-2004          |
|                                           |   |                     | OA 12416 A                 | 18-04-2006          |
|                                           |   |                     | PL 362788 A1               | 02-11-2004          |
|                                           |   |                     | SK 7262003 A3              | 03-02-2004          |
|                                           |   |                     | TW 246926 B                | 11-01-2006          |
|                                           |   |                     | US 2004044070 A1           | 04-03-2004          |
|                                           |   |                     | YU 46503 A                 | 17-08-2006          |
|                                           |   |                     | ZA 200303406 A             | 03-05-2004          |
| JP 2004339218                             | A | 02-12-2004          | NONE                       |                     |
| WO 0215891                                | A | 28-02-2002          | AU 9546501 A               | 04-03-2002          |
|                                           |   |                     | BG 107558 A                | 30-01-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0113321 A               | 15-07-2003          |
|                                           |   |                     | CA 2372785 A1              | 21-08-2003          |
|                                           |   |                     | CA 2415788 A1              | 28-02-2002          |
|                                           |   |                     | CN 1447691 A               | 08-10-2003          |
|                                           |   |                     | CZ 20030534 A3             | 18-06-2003          |
|                                           |   |                     | DE 10108215 A1             | 22-08-2002          |
|                                           |   |                     | EP 1313468 A2              | 28-05-2003          |
|                                           |   |                     | JP 2003238444 A            | 27-08-2003          |
|                                           |   |                     | NO 20030761 A              | 18-02-2003          |

83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/005930

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0215891                                | A  |                     | SK 2062003 A3              | 05-08-2003          |
|                                           |    |                     | US 2003171415 A1           | 11-09-2003          |
| WO 0027380                                | A  | 18-05-2000          | AU 1714000 A               | 29-05-2000          |
|                                           |    |                     | BR 9915134 A               | 07-08-2001          |
|                                           |    |                     | CA 2348885 A1              | 18-05-2000          |
|                                           |    |                     | CN 1330556 A               | 09-01-2002          |
|                                           |    |                     | CZ 20011590 A3             | 15-01-2003          |
|                                           |    |                     | EP 1126880 A2              | 29-08-2001          |
|                                           |    |                     | HU 0104249 A2              | 29-04-2002          |
|                                           |    |                     | ID 29778 A                 | 11-10-2001          |
|                                           |    |                     | JP 2002529405 T            | 10-09-2002          |
|                                           |    |                     | NO 20012229 A              | 03-07-2001          |
|                                           |    |                     | PL 348198 A1               | 06-05-2002          |
|                                           |    |                     | US 2003040484 A1           | 27-02-2003          |
|                                           |    |                     | US 6410524 B1              | 25-06-2002          |
|                                           |    |                     | US 2004167108 A1           | 26-08-2004          |
| US 4868179                                | A  | 19-09-1989          | CA 1308659 C               | 13-10-1992          |
| US 2003229007                             | A1 | 11-12-2003          | NONE                       |                     |

c1) si los niveles de creatinina sérica se incrementan por encima del nivel de referencia, interrumpir temporalmente el tratamiento con dronedarona, mientras se mantiene el tratamiento con el compuesto B,

88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,904  
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 146320683 | 25/10/2010 | 58,271,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 14775-84-154-9

86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 88,020  
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 146325060 | 19/10/2010 | 84,872,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I    |                |
|       |             | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 589,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 589,000.00  |

SON: QUINIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010:14775-841-154-9

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,801  
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 146320683 | 25/10/2010 | 58,271,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|-------------|-------------|---------------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL |
|       |             |             | TOTAL : \$ 26,000.00                  |

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

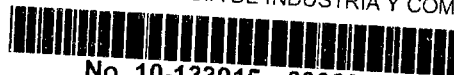
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 14775 - 891 - 154 - 9

88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 89,973  
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 146320683 | 25/10/2010 | 58,271,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                        | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I  |                |
| 99    |             | OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5,000.00       |
|       |             | TOTAL :                         | \$ 5,000.00    |

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0010: 14775-841-154-9

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 89

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 89,972  
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 146320683 | 25/10/2010 | 58,271,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I    |                |
|       |             | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 5,000.00       |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 5,000.00    |

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO: 14775-841-154-9

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

90



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-133915- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 12:52:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá,  
2020

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

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 133915         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/IB2009/005930 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/11/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**00598**

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.

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

Continúa en la página siguiente...



BICENTENARIO  
Diez y ocho siglos de libertad y progreso

Radicación No.: 10 133915

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

02



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 14 ENE. 2011  
adpall

Al contestar favor indique el número  
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000  
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070  
Call Center 6513240. Línea 01800-910165  
Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia