



No. 11-100847- -00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES DE DOSIS ORALES DE LIBERACIÓN
RETARDADA QUE CONTIENEN BARDOLOXONA-METILO (CDDO-ME)
AMORFO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/16

71. SOLICITANTE REATA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO Irving, Texas, Estados Unidos de Américas

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-100847- -00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: REATA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 2801 Gateway Drive, Suite 150,
Irving, Texas 75063, Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Irving, Texas,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/024127

Fecha 12 de febrero de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/093944 A2

Fecha 19 de agosto de 2010

6 TÍTULO (54) COMPOSICIONES DE DOSIS ORALES DE LIBERACIÓN
RETARDADA QUE CONTIENEN BARDOLOXONA-METILO (CDDO-ME) AMORFO.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/16

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

13 de febrero de 2009

(31) Número de Solicitud

61/152.608

9 Comprobante de pago No. 11-68291 // 11-68382 // 11-68489 // 11-72826

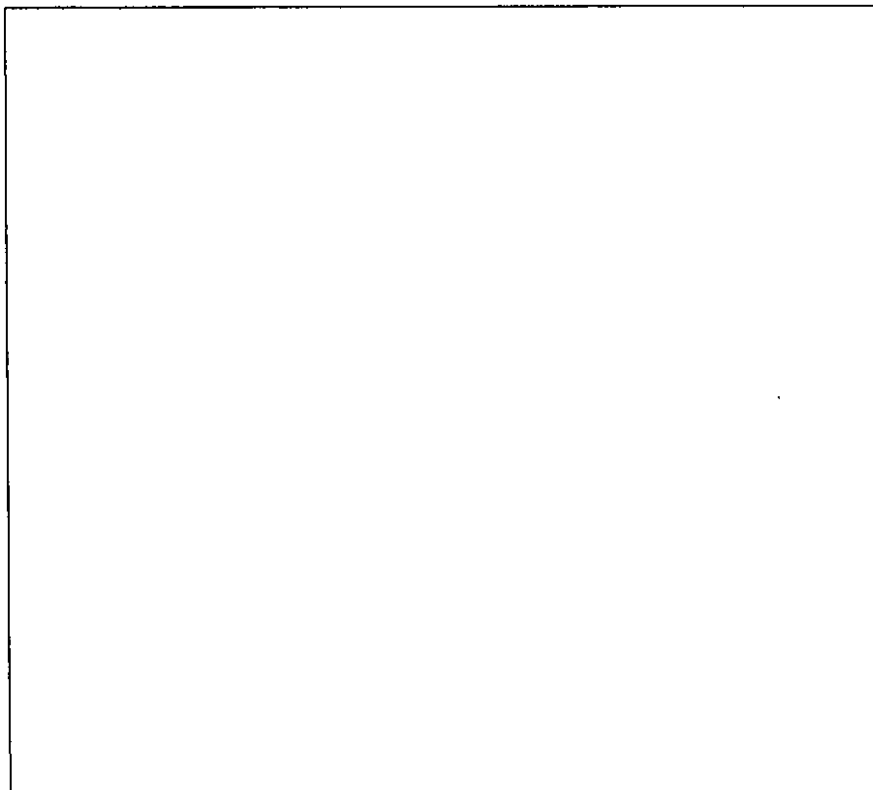
Fecha 14 de julio de 2011 // 28 de julio de 2011

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros pinión escrita.

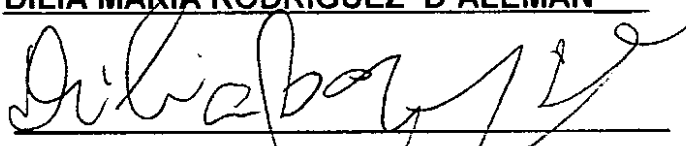
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.)

ZHANG, Jiang

(715 Hawk Lane, Copell, Texas 75019, Estados Unidos de América);

2.)

MEYER, Colin J.

(3884 Truman Drive, Frisco, Texas 75034, Estados Unidos de América).

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068291

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100847- -00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

3

12-3030

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

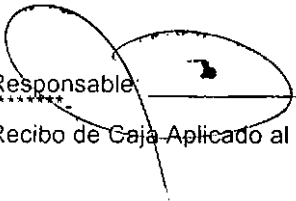
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0068382
		Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00 200.000.00
			\$200.000.00
			=====

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100847-00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

4

P-3076

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068489

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE M. DET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE INDUSTRIAL	PROPIEDAD 21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100847 - 00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

5

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

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

Julio 14 de 2011 - 17:01:54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072826

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:47:13

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	432287623	28/07/2011	40.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

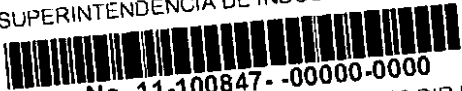
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				\$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-100847-00000-0000
Fecha: 2011-08-09 14:50:19 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYH Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

6

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Julio 28 de 2011 - 16:47:43



The State of Texas
Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

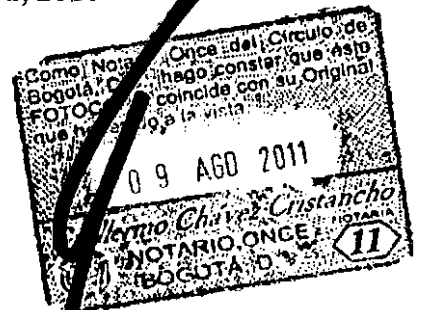
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by GLENDA KAY JOHNSON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of GLENDA KAY JOHNSON, Notary Public,
State of Texas, Commission Expires: 05-13-13

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on October 1, 2010
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-766513
9. Seal
10. Signature:



Hope Andrade
Secretary of State
ST/EG

Certificate of Legal Existence

I hereby certify that **Reata Pharmaceuticals, Inc.** with a principal mailing address of 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas, 75062, United States of America, is a corporation duly organized and in good standing under the laws of the State of Delaware, United States of America, and that I am duly authorized to act on behalf of the said corporation.

Signed on September 2, 2010

By: Robert M. Krel

Name: Robert M. Krel

Title: Vice President, Licensing and Intellectual Property

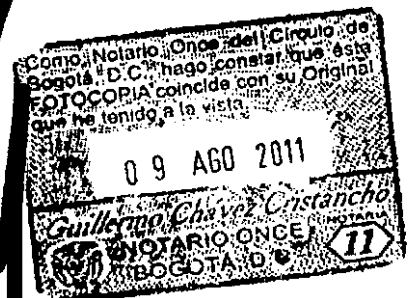
Sworn to before me:

Glenda L. Johnson

Notary Public

My commission expires: 5-13-2013

[NOTARY SEAL]



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **N-766513** de 1 de octubre de 2010 expedida en Estados Unidos de América (Texas) correspondiente a un certificado de existencia legal de **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Irving, Texas, Estados Unidos de América.

REAT. P0027CO- Reata

Certificado de Existencia Legal

Por medio del presente certifico que **Reata Pharmaceuticals, Inc.** con domicilio principal de correspondencia en 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de América, es una sociedad constituida y con vigencia legal bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, y que estoy debidamente autorizado para actuar a nombre de dicha sociedad.

Firmado el 2 de septiembre de 2010

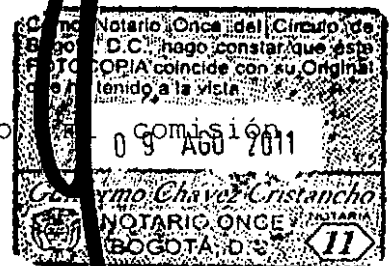
Por: Firma ilegible

Por: Robert M. Krol

Título: Vicepresidente de Licenciamiento y Propiedad Intelectual

Juramentado ante mí:

Firmado por firma ilegible, notario público, comisión termina el 5-13-2013, (sello notarial)



Sello del Estado de Texas

Estado de Texas

Secretario de Estado

No para uso en los Estados unidos de América.

Esta Apostilla únicamente certifica la firma, la capacidad del firmante y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para la cual fue expedida.

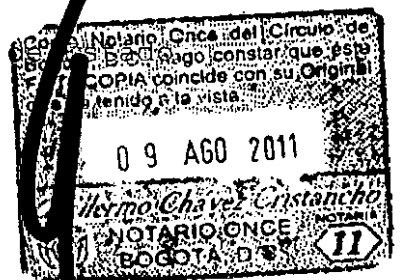
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Glenda Kay Johnson
3. actuando en su calidad de Notario Público, Estado de Texas
4. lleva el sello/estampilla de Glenda Kay Johnson, Notario público, Estado de Texas, comisión termina: 05-11-13

CERTIFICADO

5. En Austin, Texas
6. El 1 de octubre de 2010
7. Por el Secretario de Estado de Texas
8. Certificado No. N-766513
9. Sello/Estampilla: Sello del Estado de Texas
10. Firma: Firmado por Hope Andrade, Secretario



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b29777

Juliana Escobar
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 11 P 12:04

JEFE DELEGACIONES
BOGOTÁ D.C.



P. 2629

The State of Texas

Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

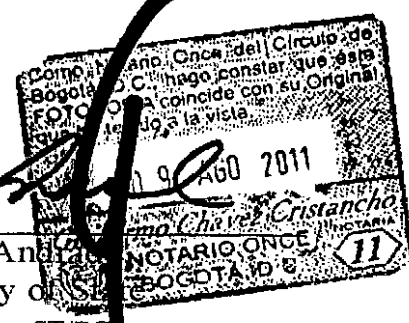
1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by GLENDA KAY JOHNSON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of GLENDA KAY JOHNSON, Notary Public,
State of Texas, Commission Expires: 05-13-13

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on October 1, 2010
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-766512
9. Seal
10. Signature:




Hope Anderson
Secretary of State
ST/EG



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de REATA
PHARMACEUTICALS, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 2801
Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de
América.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor
de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA
CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja,
y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en
su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante
cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del
orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales
de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes
asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades
de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas,
nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como
sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o
domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquie-
ra de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos
y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas
y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión,
admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en **Irving, Texas, EE. UU**

a los **2** días de **Septiembre** de
2010

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of REATA PHARMACEUTICALS, INC.

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled 2801 Gateway
Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, United States of America.

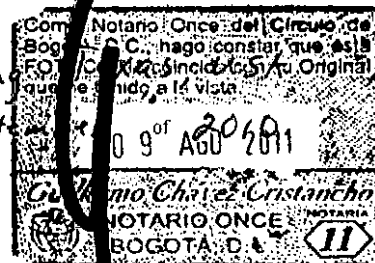
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824
and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant
varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of
Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or
domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments,
changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration,
appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer,
granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with
rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair
competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses,
recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil,
Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for
writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by
the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and
take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights
granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute
this Power of Attorney and to revoke such substitution.

Granted and signed at **Irving**

on this **2nd** day of **Sept**

Robert M. Kuhl
Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 2 días del mes de Septiembre de 2010, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Robert M. Kral
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Gearyvine, Texas
firmó de su puño

y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Vice-Presidente
de la persona jurídica REATA PHARMACEUTICALS, INC.

4. La citada persona jurídica con sede en 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los 2 días del mes de Septiembre, de 2010, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Robert M. Kral
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Gearyvine, TX
firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 2nd day of September, 2010, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Robert M. Kral
(name of the person who signs the power of attorney)

of Gearyvine, Texas legal age and domiciled in Gearyvine, Texas set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical REATA PHARMACEUTICALS, INC.

4. The mentioned juridical person with place of 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75062, United States of America, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this 2nd day of September, 2010, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Robert M. Kral
(name of the person who signs the Power of Attorney)

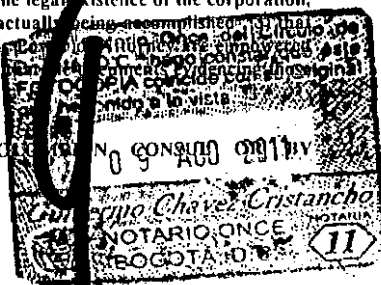
of legal age and domiciled at Gearyvine, TX signed in his presence the foregoing document. the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

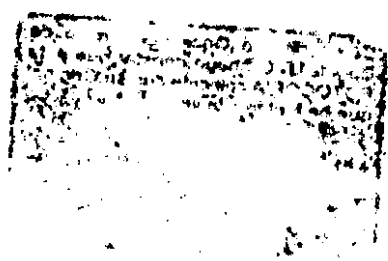
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, and 3) that the person or persons who grant this power of attorney are duly qualified to do it. The Consul will certify also that he has had the original circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE





Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **N-766512** de 1 de octubre de 2010 expedida en Estados Unidos de América (Texas) correspondiente a un documento de poder de **REATA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en Irving, Texas, Estados Unidos de América y certificado notarial sobre existencia y representación legal de la misma sociedad.

Documento de poder en inglés con idéntico texto en español (por lo que no se hace su traducción), firmado el 2 de septiembre de 2010 en Irving, Texas, Estados Unidos de América, por firma ilegible.

Certificado notarial en inglés con idéntico texto en español (por lo que no se hace su traducción), suscrito el 2 de septiembre de 2010 y legalizado mediante firma ilegible por notario público.

Sello del Estado de Texas

Estado de Texas

Secretario de Estado

No para uso en los Estados unidos de América.

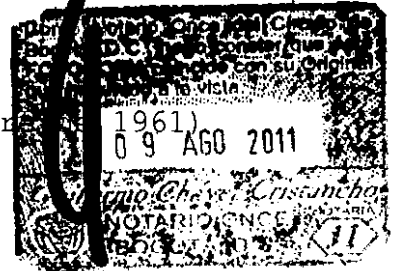
Esta Apostilla únicamente certifica la firma, la capacidad del firmante y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para la cual fue expedida.

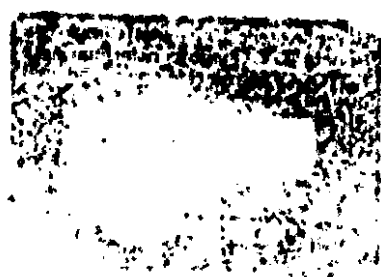
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público





2. ha sido firmado por Glenda Kay Johnson
3. actuando en su calidad de Notario Público, Estado de Texas
4. lleva el sello/estampilla de Glenda Kay Johnson, notario público, Estado de Texas, comisión termina: 05-13-13

CERTIFICADO

5. En Austin, Texas
6. El 1 de octubre de 2010
7. Por el Secretario de Estado de Texas
8. Certificado No. N-766512
9. Sello/Estampilla: Sello del Estado de Texas
10. Firma: Firmado por Hope Andrade, Secretario de Estado

RECEIVED
10/1/10
10/1/10

10/1/10

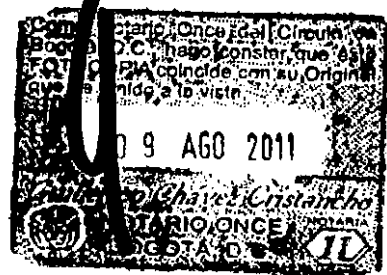
RECEIVED
10/1/10
10/1/10

RECEIVED
10/1/10
10/1/10

10/1/10

RECEIVED
10/1/10
10/1/10

[Signature]



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

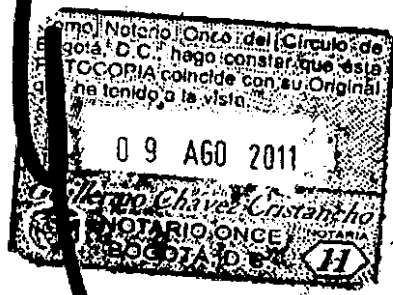
2000 NOV 11 P 12:04

JEFE DE LEVALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629770

11/11/00
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Las formulaciones farmacéuticas exhiben una Cmax deseablemente baja, entre otras propiedades, que contienen partículas de bardoxolona-metilo amorfo, ya sea en forma pura
5 o en la forma de una dispersión sólida, mezcladas con partículas de un agente aglutinante hidrófilo. Estas formulaciones poseen la ventaja de mayor biodisponibilidad oral, con relación a las formulaciones basadas en la forma cristalina de bardoxolona-metilo.

10

COMPOSICIONES DE DOSIS ORALES DE LIBERACIÓN RETARDADA QUE

CONTIENEN BARDOLOXONA-METILO (CDDO-ME) AMORFO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales de liberación retardada basadas en bardoxolona-metilo, más particularmente se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen partículas de bardoxolona-metilo amorfo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

El triterpenoide sintético, bardoxolona-metilo, también conocido como CDDO-Me y como "RTA 402", ha mostrado potentes propiedades anti-inflamatorias y anti-tumorales en estudios pre-clínicos y en ensayos clínicos humanos. En particular, el bardoxolona-metilo ha mostrado actividad anticáncer significativa en pacientes con cáncer avanzado, y ha mostrado la capacidad de mejorar las medidas de la función renal, resistencia a insulina, control glicémico, y enfermedad y cardiovascular sistémica en pacientes que padecen de enfermedad renal crónica como resultado de diabetes Tipo 2.

20

En estos estudios, se administró oralmente bardoxolona-metilo en una forma cristalina ("Forma A"), una vez al día, en una variedad de dosis. Además de la eficiencia clínica significativa señalada en estos estudios, el bardoxolona-metilo en la Forma A mostró un excelente perfil de tolerabilidad con muy pocos efectos secundarios, señalados, relacionados al fármaco.

25

Sin embargo, los datos farmacocinéticos de estos estudios indicaron que el bardoxolona-metilo en la Forma A tiene

17

una oral biodisponibilidad oral relativamente baja. Afortunadamente, también se ha identificado una forma no cristalina de bardoxolona-metilo ("Forma B"), que muestra biodisponibilidad oral notablemente superior en comparación a la Forma A.

Es bien entendido que la biodisponibilidad oral mejorada es una característica deseable de una formulación de fármaco, puesto que reduce el costo por dosis del material activo y es consistente con el principio médico general de administrar la cantidad más baja de un fármaco que se conoce que produce el efecto deseado. A la inversa, la baja solubilidad acuosa que da por resultado pobre biodisponibilidad oral de candidatos potenciales de fármaco se ha reconocido como un reto significativo que afronta la industria farmacéutica.

En realidad, un 25-30 % estimado de compuestos en desarrollo temprano tienen pobre biodisponibilidad debido a la baja solubilidad. La Administración Norteamericana de Alimentos y Fármacos ha adoptado un sistema de clasificación de biofarmacéuticos (BCS) que clasifica los fármacos propuestos para dosis oral de acuerdo a la solubilidad y permeabilidad membrana. Los fármacos que son pobremente solubles aún altamente permeables en membrana constituyen una porción sustancial de los candidatos de fármaco y se refieren como fármacos de la clase 2 del BCS. Para esta clase de fármacos propuestos para dosis oral, ocasionalmente las mejoras en la biodisponibilidad efectiva se pueden afrontar al alterar el perfil de solubilidad de la sustancia de fármaco, ya sea solo o mediante el uso de excipientes funcionales en una composición farmacéutica

apropiada.

Varias técnicas han evolucionado para mejorar la solubilidad de ciertos candidatos de fármaco que tienen el potencial de ser seguros y efectivos. Una técnica que se ha explorado es formular el fármaco usando una forma amorfa de la sustancia de fármaco, ya sea sola o en una matriz polimérica. En tanto que se han documentado mejoras en la solubilidad acuosa de formas amorfas con respecto a aquella de las correspondientes formas cristalinas de la sustancia de fármaco, estos sistemas son inherentemente inestables y pueden regresar a su estado cristalino termodinámicamente más estable. Como resultado, frecuentemente se lleva a cabo una considerable investigación y experimentación para definir sistemas de formulación que pueden producir formulaciones con vida aceptable en anaquel.

Debido a que las velocidades de disolución y de solubilidad en medios fisiológicos son típicamente superiores en el sistema gastrointestinal superior, las formulaciones que contienen sustancias de fármaco, amorfas, si se pueden desarrollar, frecuentemente se comportan de manera diferente *in vivo*, con relación a aquellas formulaciones que contienen el correspondiente fármaco en una forma cristalina. Se han reportado formulaciones que contienen sustancias amorfas de fármaco para producir mejoras de biodisponibilidad y tienen valores de área bajo la curva (AUC) varias veces superiores que las formulaciones que contienen la correspondiente forma cristalina de la sustancia de fármaco en una base equivalente de dosis. En tanto que no es inusual que las formas amorfas de fármacos, una vez absorbidas en la circulación general, exhiban

perfiles similares de metabolismo, distribución y excreción, frecuentemente el tiempo a la concentración máxima en plasma (Tmax) y la concentración máxima observada (Cmax) se alteran notablemente en las formulaciones que contienen fármacos amorfos
5 en comparación a sus contrapartes cristalinas.

Si un fármaco exhibe toxicidad o está asociado con una frecuencia incrementada de efectos adversos por arriba de una cierta concentración limitante en plasma, entonces puede ser de importancia suprema mantener los niveles terapéuticos en plasma
10 de manera segura por abajo de este nivel limitante. De esta manera, aún si un fármaco tiene una amplia ventaja terapéutica y de otro modo es seguro y efectivo, puede ser importante el control de los perfiles de Cmax o Tmax si el fármaco se va a administrar de manera crónica. De manera más general, si se
15 asocia un perfil particular de concentración en plasma con un perfil deseable de seguridad y eficiencia, es útil que las formulaciones alternativas contengan el mismo ingrediente activo para producir un perfil comparable de concentración en plasma.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 En vista de lo anterior, la presente invención proporciona, de acuerdo a uno de sus aspectos, una forma sólida de dosis que comprende (A) partículas comprendidas de bardoxolona-metilo amorfo mezclado con (B) partículas comprendidas de al menos un aglutinante hidrófilo, tal como un
25 excipiente basado en celulosa, donde las partículas (A) constituyen una cantidad terapéuticamente efectiva de bardoxolona-metilo. Ilustrativos de la clase de excipientes adecuados basados en celulosa son: C₃-C₁₀ alquil-hidroximetil-

celulosa, por ejemplo, metil-celulosa, etil-celulosa, propil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, y acetato de celulosa; aril-hidroximetil-celulosa; y aril-hidroximetil-celulosa sustituida.

5 De manera alternativa, el aglutinante hidrófilo puede ser un polímero de carbohidrato que se presenta de forma natural o un polímero aniónico.

En una modalidad de la invención, las partículas (A) consisten esencialmente de bardoxolona-metilo amorfo. En otra
10 modalidad, las partículas (A) están comprendidas de una dispersión sólida de bardoxolona-metilo amorfo en una matriz vidriosa, que se puede obtener, por ejemplo, como el producto de un proceso que comprende secar por aspersion una mezcla de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico. El
15 secado por aspersion puede comprender, por ejemplo, usar una mezcla 4:6 de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.

De acuerdo con esta invención, la proporción del aglutinante hidrófilo en una forma sólida de dosis como se
20 describe en la presente puede estar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 % (p/p) de la formulación total, por ejemplo, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 20 % (p/p), aproximadamente 4 % y aproximadamente 10 % (p/p), aproximadamente 5 % y aproximadamente 7.5 % (p/p), o aproximadamente 7 % y
25 aproximadamente 7.5 % (p/p) o aproximadamente 7 % (p/p) de la formulación total.

Las formulaciones de la presente invención exhiben perfiles modificados de Cmax con relación a formulaciones que

21

carecen de agentes aglutinantes hidrófilos. De manera más particular, una formulación inventiva produce una C_{max} significativamente menor que la que se obtiene con una formulación comparable que contiene la dispersión amorfa pero que carece del agente de unión, hidrófilo. La formulación inventiva mantiene la ventaja de mayor biodisponibilidad oral en comparación a formulaciones basadas en la forma cristalina de bardoxolona-metilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una representación gráfica de datos de biodisponibilidad obtenidos mediante la administración oral de dosis individuales de diferentes formulaciones de RTA-402 a monos cynomolgus.

La Figura 2 es una representación gráfica de datos farmacocinéticos comparativos obtenidos, usando monos cynomolgus, con diferentes formulaciones de RTA 402 que contienen respectivamente 5.0 % y 7.5 % de hidroxipropil-metilcelulosa, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Los estudios preclínicos con varias formulaciones que contienen una dispersión amorfa de bardoxolona-metilo (Forma B) indican que su biodisponibilidad oral mejorada se asoció con C_{max} significativamente incrementada con relación al material de la Forma A, así como con una curva de concentración total en plasma que difiere notablemente de aquella de la Forma A en dosis equivalentes. En vista de la eficiencia significativa y excelente tolerabilidad obtenida con bardoxolona-metilo de la Forma A en estudios clínicos, los presentes inventores buscaron identificar

22

una formulación que contenga una dispersión amorfa de bardoxolona-metilo que mantendría la ventaja de biodisponibilidad oral mejorada en tanto que produzca una curva de concentración en plasma que se asemeje más cercanamente a aquella asociada con la Forma A. Esto ofrecería mayor confianza que el perfil de eficiencia y tolerabilidad de esta formulación en estudios clínicos subsiguientes que sería consistente con lo que se observa en los estudios que usan el material de la Forma A.

En virtud de esta investigación, los presentes inventores descubrieron que una formulación modificada de una dispersión sólida de bardoxolona-metilo, que contiene como un aditivo uno o más agentes aglutinantes hidrófilos, por ejemplo, aglutinantes basados en celulosa, tal como hidroxipropil-metilcelulosa, mostró las propiedades deseadas. Se cree que estos agentes aglutinante hidrófilo modulan la velocidad de disolución, proporcionando no solo biodisponibilidad oral que es varias veces mayor que aquella del material de la Forma A sino también, después de la dosificación oral, una Cmax menor que las formulaciones anteriores de la Forma B. En consecuencia, una formulación de la invención produce una curva de concentración total en plasma (PCC) que se asemeja más cercanamente a la PCC asociada con el material de la Forma A.

En estudios con animales, las formulaciones basadas en una dispersión sólida micronizada de la Forma B mezclada con aglutinante hidrófilo mostraron valores de Cmax significativamente mayores con relación a formulaciones que contienen dosis equivalentes de bardoxolona-metilo cristalino. De esta manera, la adición del aglutinante hidrófilo no invalida la

biodisponibilidad superior de estas formas amorfas de bardoxolona-metilo, en comparación con las formas cristalinas.

También deben aplicarse resultados cualitativamente similares para una formulación, de acuerdo a la invención, de partículas puras de la Forma B mezcladas con partículas de un aglutinante hidrófilo. En este contexto, "pura" connota la presencia de bardoxolona-metilo amorfo libre de cualquier material, incluyendo un excipiente, que puede afectar las propiedades farmacéuticas del fármaco. Este uso de "puro" se propone para no denotar pureza absoluta; más bien, se comporta con la norma normal de pureza aceptable para un agente farmacéutico. Una frase sinónima a este respecto califica las partículas de una formulación inventiva como "que consisten esencialmente de" la Forma B. En una dispersión sólida que está comprendida de la Forma B, un excipiente formador de vidrio constituye un porcentaje significativo del material total y es importante al determinar las propiedades farmacológicas totales.

Cada forma no cristalina de bardoxolona-metilo, ya sea la Forma B pura o una dispersión sólida que contiene la Forma B combinada con un excipiente formador de vidrio, se caracteriza por una temperatura de transición vítrea (T_g), individual, que se puede medir mediante calorimetría de exploración diferencial. Cada forma no cristalina de bardoxolona-metilo tiene también un pico halo, amplio, característico, observado por difracción en polvo de rayos X (XRPD), que es indicativo de la presencia de una forma amorfa.

Una dispersión sólida de bardoxolona-metilo empleada de acuerdo con un aspecto de la presente invención se puede producir

con cualquiera de varios materiales formadores de vidrio, usados como excipientes. De esta manera, una modalidad de la invención es una formulación en la cual se mezclan partículas de esta dispersión sólida de bardoxolona-metilo con partículas de un aglutinante hidrófilo, opcionalmente con partículas de otros excipientes. La mezcla resultante, cuando se administra un sujeto por dosificación oral u otro medio, produce una curva modificada de concentración en plasma en comparación a formulaciones que contienen la misma cantidad de la dispersión sólida de bardoxolona-metilo pero que carecen del aglutinante hidrófilo.

Esta curva modificada de concentración en plasma se caracteriza por una menor Cmax con relación a la formulación que carece del aglutinante hidrófilo. Por el mismo motivo, la mezcla de las partículas de bardoxolona-metilo puro de la Forma B con partículas de un agente aglutinante hidrófilo, de acuerdo con otro aspecto de la invención, produce efectos similares en la curva de concentración en plasma. Se manifiesta una menor Cmax, es decir, con relación a una formulación equivalente que carece del aglutinante hidrófilo.

Se puede usar una variedad de técnicas preparativas para producir dispersiones sólidas de bardoxolona-metilo amorfo, de acuerdo a esta invención. Adecuado a este respecto, por ejemplo, es una variedad de métodos térmicos convencionales (por ejemplo, extrusión por masa fundida caliente), métodos con solvente, y métodos térmicos/con solventes (por ejemplo, secado por aspersión o revestimiento en lecho fluidizado de gránulos).

También adecuadas de acuerdo con la invención son las relaciones de bardoxolona-metilo, el ingrediente activo, al

25

excipiente formador de vidrio que son diferentes de la relación 4:6 referida más adelante. Como una función del excipiente formador de vidrio y la metodología de producción empleada, las relaciones adecuadas pueden variar de forma significativa, que
5 varían, por ejemplo, entre aproximadamente 1:19 y aproximadamente 2:1.

Como se señala anteriormente, son adecuados cualquiera de una variedad de excipientes formadores de vidrio para el uso en la invención, en tanto que los excipientes determinados puedan
10 formar una matriz sólida vidriosa, que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g). Ilustrativos de estos excipientes son derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropil-celulosa), derivados de ácido acrílico y otros polímeros sintéticos (por ejemplo, polivinilpirrolidona y copovidona), sales de ácido
15 orgánicos, y proteínas y péptidos (por ejemplo, albumina y polialanina).

Se puede administrar una forma de dosis sólida de la invención por dosificación diferente de la oral. Estas otras rutas adecuadas de administración incluyen pero no se limitan a
20 administración nasal, pulmonar, transmucosa y transdérmica.

Las dispersiones sólidas de bardoxolona-metilo (amorfo) de la Forma B han exhibido biodisponibilidad oral superior en comparación a formulaciones que contienen bardoxolona-metilo puro de la Forma B (datos no mostrados). Aún, ambos tipos de material
25 amorfo han presentado biodisponibilidad oral dramáticamente mejorada en comparación a formas cristalinas de bardoxolona-metilo. Por consiguiente, la presente invención abarca, en uno de sus aspectos, una formulación que contiene bardoxolona-metilo

26

puro de la Forma B mezclado con uno o más agente aglutinante hidrófilo, tal que la mezcla logra un perfil de concentración total en plasma similar a las formulaciones ejemplificadas más adelante. Este mezclado no produce una dispersión sólida, a pesar de si el aglutinante hidrófilo puede servir como un excipiente formador de vidrio en otro contexto. Esto es debido a que el proceso de mezclado de acuerdo con la invención no comprende pasos, por ejemplo, de disolver ambos materiales en un solvente luego secar por aspersión, que se requieren para la formación de una dispersión sólida.

Una formulación que contiene bardoxolona-metilo puro de la Forma B, de acuerdo a la invención, puede requerir diferentes proporciones de aglutinante hidrófilo para activar, en comparación una formulación que contiene una dispersión sólida de la Forma B, a fin de lograr el perfil deseado de concentración en plasma. Por ejemplo, se puede requerir una menor cantidad de aglutinante hidrófilo versus ingrediente activo para compensar la menor biodisponibilidad del material puro de la Forma B, con relación a una dispersión sólida que contiene una cantidad comparable del material de la Forma B, como se describe anteriormente. De manera más general, se pueden requerir ya sea menores o mayores proporciones de aglutinante hidrófilo a ingrediente activo para lograr los resultados deseados con el material puro de la Forma B, dependiendo de la naturaleza del agente aglutinante hidrófilo o agentes empleados y los efectos de otros excipientes que pueden estar presentes en la formulación.

Una forma de dosis de la invención contiene típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de bardoxolona-metilo

2X

amorfo. En este respecto, una cantidad que es "terapéuticamente efectiva" es suficiente para activar la ruta de señalización de Nrf2 en las células sanguíneas en circulación. Ver Ichikawa et al, (2009) PloS One, 4(12):e8391. De manera más general, se puede
5 determinar de manera empírica una cantidad terapéuticamente efectiva, por referencia a los parámetros clínicos de un paciente.

Para ilustrar la invención, se prepararon composiciones que contienen bardoxolona-metilo amorfo como una dispersión
10 secada por aspersión (SDD). Una dispersión sólida de la Forma B, cada una de las composiciones de SDD se produjo al secar por aspersión soluciones que contuvieron una relación 4:6 de bardoxolona-metilo (Forma B) a un excipiente formador de vidrio, copolímero de ácido metacrílico Tipo C, USP. Se preparó una
15 formulación al mezclar las partículas resultantes de una SDD determinada con un agente aglutinante hidrófilo, tal como hidroxipropil-metil-celulosa, junto con otros excipientes, como se muestra más adelante en la Tabla 1, seguido por compactación con rodillo de la mezcla, molienda y encapsulación de los
20 gránulos obtenidos de esta manera.

En términos generales, el producto final de este proceso de ejemplo fue una mezcla en forma granular, cada gránulo que contiene (i) partículas de una dispersión amorfa que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B, (ii) partículas de los
25 aglutinantes hidrófilos, y (iii) partículas de los otros excipientes. Se puede usar un proceso análogo, variando la naturaleza del material de inicio, es decir, la Forma B pura en lugar de una dispersión sólida que contiene la Forma B, para

28

producir una mezcla de forma granular. En este caso, cada gránulo contendrá (1) partículas de la Forma B pura, (2) partículas de los aglutinantes hidrófilos, y (3) partículas de cualquier otro excipiente.

Como se muestra en la Tabla 1, la referencia a "formulación no. 1" (identificada en la Figura 1 como "Eudragit SDD" contuvo copovidona, un agente de desintegración. Se produjeron modificaciones a la formulación de referencia, cada modificación que no contienen copovidona y contuvieron de 0 % a 40 % en peso de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), un representante de la subclase de aglutinantes hidrófilos basados en celulosa. Los porcentajes de los excipientes, lactosa y celulosa microcristalina, se ajustaron hacia abajo, por consiguiente (Tabla 1).

Tabla 1. Composición de formulación de control y modificaciones a la formulación que contienen hidroxipropilmetil-celulosa

Componentes	Número 1	Número 2	Número 3	Número 4	Número 5
Bardoxolona-metilo (SDD)	12.50 %	12.50 %	12.50 %	12.50 %	12.50 %
Celulosa microcristalina	20.00 %	29.00 %	24.00 %	29.20 %	22.50 %
Monohidrato de lactosa	53.50 %	53.50 %	53.50 %	33.30 %	20.00 %
Copovidona XL	9.00 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %
Laurilsulfato de sodio	3.00 %	3.00 %	3.00 %	3.00 %	3.00 %
Dióxido de silicio coloidal	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %
Estearato de magnesio	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %
HPMC	0.00 %	0 %	5.00 %	20.00 %	40.00 %
Total	100.00 %	100.00 %	100.00 %	100.00 %	100.00 %

29

La Tabla 2 detalla los constituyentes de cápsulas que contienen 50 mg de ingrediente activo, bardoxolona-metilo cristalino micronizado (Forma A). En la Tabla 3 esta formulación se designó "CTM".

Tabla 2.- Composición de cápsulas de bardoxolona-metilo que contienen la forma cristalina micronizada de la sustancia de fármaco

Identidad	% p/p mg	mg de cápsula
Bardoxolona-metilo (Micronizado)	18.18	50.0
Celulosa microcristalina	18.55	51.0
Almidón pre-gelatinizado	53.45	147.0
Copovidona	8.72	24.0
Dióxido de silicio coloidal	0.55	1.5
Estearato de magnesio	0.55	1.5
Contenidos totales de la cápsula	100.00	275 mg

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en monos cynomolgus ayunados con una masa corporal promedio de 3 Kg. En los animales tratados con las formulaciones mostradas en la Tabla 1, por cebadura oral se administró una cápsula única. Los animales tratados con la forma cristalina micronizada como se muestra en la Tabla 2, por cebadura oral se administraron dos cápsulas. La dosis de la formulación de referencia y las modificaciones de la formulación presentadas en la Tabla 1 fue de aproximadamente 10.0 mg / kg, en tanto que la dosis de la composición de formulación que contiene la forma cristalina

30

micronizada del fármaco fue 33.3 mg / kg.

Se retiró sangre de cada animal, en los puntos de tiempo indicado en la Figura 1, y cada muestra se cuantificó para el contenido de bardoxolona-metilo, usando un método validado de prueba bio-analítica de LC/MS/MS. Los datos farmacocinéticos obtenidos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Estimados de Parámetros farmacocinéticos de sangre obtenida después de administración oral de cápsula de 10 mg/kg de RTA 402 para cada formulación Eudragit investigada y 33 mg/kg de RTA 402 cristalino (Forma A) CTM [media (n=5); estimados de parámetros farmacocinéticos generados mediante análisis no compartimental (software WinNonlin^{MR} versión 5.2)

5

10

15

Formulación de dosis oral de RTA 402	ID en Tabla 1	C _{max} ng/ml	T _{max} hr	Cl/F/L/hr/kg	Cl/L/hr/kg	V _z /F/L/kg	V _z L/kg	T _{1/2} hr	AUC _{0→72h}	%F
Eudragit SDD, 0 % de HPMC	No. 2	27.6	6.00	25.3	3.9	467	71	12.9	433	15.2
Eudragit SDD, 5 % de HPMC	No. 3	22.4	5.60	29.6	3.5	529	63	12.4	339	11.9
Eudragit SDD, 20 % de HPMC	No. 4	11.4	6.40	45.5	3.7	883	72	13.6	230	8.1
Eudragit SDD, 40 % de HPMC	No. 5	16.0	10.00	36.7	3.9	797	84	15.3	297	10.5
Eudragit SDD, control	No. 1	34.8	4.00	23.6	3.7	455	71	13.4	444	15.6
Cristalino, micronizado (Forma A), CTM	NA	10.2	12.00	126.6	3.5	2706	76	14.8	258	2.8

20

22

CTM: Material de ensayo clínico, HPMC: hidroxipropil-metilcelulosa, ND: no determinado, SDD: dispersión secada por aspersión

Parámetros farmacocinéticos definidos:

5 C_{max} , concentración máxima observada; T_{max} , tiempo de concentración máxima observada, logradas; Cl/F , la depuración oral aparente que asume 100 % de biodisponibilidad del fármaco; Cl , depuración total corporal del fármaco corregida para la fracción de absorbido; V_z/F , el volumen de
10 distribución de fármaco asumiendo 100 % de biodisponibilidad del fármaco, calculado de la fase terminal; V_z , volumen y distribución de fármaco corregido para fracción de fármaco absorbido y calculado de la fase terminal; $T_{1/2}$, la vida media farmacológica estimada del fármaco, AUC_{0-h} , es la área
15 estimadas del fármaco bajo la curva desde el tiempo cero hasta 72 horas del muestreo sanguíneo; % de F, porcentaje de fármaco absorbido con relación a la administración intravenosa.

La Figura 1 muestra que el uso de HPMC en una SDD
20 que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B (designada "RTA 402") altera el perfil farmacocinético *in vivo* del fármaco. Por ejemplo, el incremento de las concentraciones de HPMC disminuye la concentración sanguínea media de RTA 402 lograda de una dosis determinada. De esta manera, una concentración

de HPMC de 20 % p/p disminuyó la $C_{\max}$ por >50 %, en comparación a un control.

En base al desempeño de la formulación de HPMC al 5 %, descrita anteriormente, se llevaron a cabo estudios de disolución *in vitro* con formulaciones de la Forma B con 2.5 %, 5.0 %, o 7.5 % de HPMC, como se muestran en la tabla a continuación. Los resultados de estos estudios sugirieron que mayores porcentajes de HPMC se asociaron con velocidades más lentas de disolución.

10	Componentes	HPMC 2.5	HPMC 5.0	HPMC 7.5
	Bardoxolona-metilo SDD	12.50 %	12.50 %	12.50 %
	Celulosa microcristalina	30.00 %	30.00 %	30.00 %
	Monohidrato de lactosa	50.00 %	47.50 %	45.00 %
	Copovidona XL	0.00 %	0.00 %	0.00 %
15	Lauril-sulfato de sodio	3.00 %	3.00 %	3.00 %
	Dióxido de silicio coloidal	1.00 %	1.00 %	1.00 %
	Estearato de magnesio	1.00 %	1.00 %	1.00 %
	HPMC	2.5 %	5.00 %	7.50 %
20	Total	100.00 %	100.00 %	100.00 %

En vista de estos resultados, las formulaciones de HPMC al 5.0 % y 7.5 % se seleccionaron para estudios farmacocinéticos comparativos en monos cynomolgus, con un control en la forma de la formulación de bardoxolona-metilo

34

de la Forma A, micronizado, cristalizado, descrita en la Tabla 2. Cada una de las formulaciones de HPMC/Forma B se administró en cápsulas, mediante cebadura oral, a dosis de ya sea 30 mg o 10 mg. La formulación de control de la Forma A se
5 administró a una dosis de 100 mg. En la Figura 2 se muestran los resultados (concentración en plasma sanguíneo de RTA 402 vs. tiempo).

También se preparó una formulación de HPMC que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B para estudios
10 clínicos humanos. Se formularon cápsulas de bardoxolona-metilo a 15 mg de concentración. La Tabla 4 representa los componentes usados en una base por cápsula. La Tabla 5 presenta la composición en una base por porcentaje.

Como se describe anteriormente, la SDD contuvo 40 %
15 de ingrediente farmacéutico activo (API) de bardoxolona-metilo. Como resultado, el uso de 37.5 mg de SDD por cápsula dio por resultado 15 mg de bardoxolona-metilo por cápsula.

En las Tablas 4 y 5, "SMCC" denota celulosa microcristalina silicificada, un excipiente co-procesado
20 comprendido de excipientes compendiosos. Se lista SMCC en la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA.

35

Tabla 4.- Fórmula de lote para cápsulas de bardoxolona-metilo de 15 mg de concentración en una base por cápsula

	Ingredientes:	15 mg mg/Cápsula
5	RTA-402 SDD (Dispersión al 40 % de API)	37.5
	SMCC (90LM)	120
	Lactosa monohidratada	135
	Hidroxipropilmetil-celulosa	22.5
	Dióxido de silicio coloidal	3
	Estearato de magnesio	3
	Laurilsulfato de sodio	9
10	Peso total de relleno de cápsula:	330 mg
	Tamaño de cápsula	Número 1

Tabla 5.- Fórmula de lote para cápsulas de bardoxolona-metilo de 15 mg de concentración en una base por porcentaje

	Ingredientes:	15 mg mg/Cápsula
15	RTA-402 SDD (Dispersión al 40 % de API)	11.36 %
	SMCC (90LM)	36.36 %
	Lactosa monohidratada	40.91 %
	Hidroxipropil metilcelulosa	6.82 %
	Dióxido de silicio coloidal	0.91 %
20	Estearato de magnesio	0.91 %
	Laurilsulfato de sodio	2.73 %
	Total	100.00 %

Para demostrar que las formulaciones de la Forma B de la presente invención pueden mantener alta

36

biodisponibilidad y lograr la PCC deseada en humanos, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos clínicos en voluntarios saludables. Los voluntarios recibieron una dosis individual de ya sea 150 mg de bardoxolona-metilo cristalino (Forma A; 3 cápsulas de 50 mg) o 30 mg de bardoxolona-metilo amorfo (Forma B; 2 cápsulas de 15 mg). Se tomaron subsiguientemente muestras sanguíneas repetidas y se analizaron para concentraciones en plasma del fármaco. Después de un período de lavado de 10 días, a cada paciente se le dio la forma del fármaco que no se administró por primera vez. Se midió un perfil de concentración en plasma nuevamente para cada paciente del segundo tratamiento.

37

Tabla.- 6 Resumen de parámetros farmacocinéticos de las pruebas clínicas

	Paciente entrada no.	Período de tratamiento	Forma de dosis	Dosis (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{48 h} (ng)mL)	AUC _{0-48 h} (ng•h/mL)
5	101	1	Cristalina	150	30.0	1.89	1.31	61.0
	102	2			24.0	1.89	1.57	51.6
	103	2			24.0	1.10	0.59	31.9
	104	1			30.0	2.19	0.87	51.7
	105	1			24.0	0.73	0.30	22.5
	106	2			48.0	0.79	0.79	22.7
		Media			30.0	1.43	0.91	40.2
	SD			9.3	0.63	0.47	16.6	
	CV(%)			31.0	44.28	51.50	41.3	
10	101	2	Amorfa	30	4.0	1.79	0.24	29.1
	102	1			4.0	5.03	0.25	37.9
	103	1			2.0	3.83	0.27	49.1
	104	2			8.0	3.43	0.47	55.4
	105	2			2.0	1.98	0.15 ^a	19.2
	106	1			2.0	4.13	0.25	30.9
		Media			3.6	3.68	0.28	38.5
	SD			2.6	1.12	0.12	14.4	
	CV(%)			72.4	30.38	42.13	37.4	
15								

28

^a menor que el límite de detección

Como se muestra en la Tabla 6, la formulación de la Forma B mostró mayor biodisponibilidad en tanto que logró un perfil de exposición total similar a la formulación cristalina como se mide por los valores de la AUC de 48 5 horas.

En las composiciones de ejemplo descritas anteriormente, de la invención, la HPMC ilustra la subclase de aglutinantes basados en celulosa, incluyendo otros derivados de celulosa sustituidos con C₃-C₁₀ alquilo y arilo, 10 que son adecuados para el uso en este contexto. Esta subclase de la categoría más grande de agentes aglutinantes hidrófilos se ilustra también por metil-celulosa, etil-celulosa, propil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, y acetato de celulosa.

15 Para los propósitos de la presente invención, los agentes aglutinantes preferidos son derivados de alquil-celulosa, tal como hidroxipropilmetil-celulosa, que están comercialmente disponibles en varios intervalos de peso molecular. También se pueden usar otros agentes aglutinantes 20 hidrófilos, tal como: (a) polímeros de carbohidrato que se presentan de forma natural, por ejemplo, almidón y almidón pregelatinizado; (b) polímeros aniónicos, por ejemplo, homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil-sacarosa o aril-pentaeritritol, (c) polímeros de ácido láctico o

39

copolímeros de ácido láctico glutámico (d) gelatina o gelatinas modificadas; y (e) polímeros de carbohidrato amino-sustituidos, por ejemplo, quitosan.

Sin que se una a ningún mecanismo o teoría particular, los presentes inventores creen que los varios agentes aglutinantes hidrófilos analizados anteriormente alteran el perfil farmacocinético del bardoxolona-metilo amorfo de al menos tres maneras, cada una que contribuye a una menor disolución. Primero, el material hidrófilo, ilustrado por HPMC, sirve como un aglutinante durante el proceso de compactación por rodillo, como se describe anteriormente, para retener conjuntamente las partículas resultantes y para formar una unión más fuerte entre estas partículas primarias. En consecuencia, durante la disolución los gránulos formados por la compactación de rodillo se desintegran más lentamente que lo que sería el caso de otro modo. Segundo, durante la disolución el agente o agentes aglutinantes forman un gel viscoso que se adhiere a las partículas que contienen la Forma B (y a los gránulos mismos) de forma conjunta, desacelerando adicionalmente de este modo la desintegración. De esta manera, el gel viscoso mencionado anteriormente incrementa la viscosidad local en la presencia del medio de disolución. El incremento de la viscosidad local desacelera la difusión del fármaco por lo tanto también la disolución.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

41

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis sólida que comprende (A) partículas comprendidas de bardoxolona-metilo amorfo, mezcladas con (B) partículas comprendidas de al menos un
5 aglutinante hidrófilo, caracterizada porque las partículas (A) constituyen una cantidad terapéuticamente efectiva de bardoxolona-metilo.

2. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante
10 hidrófilo es un excipiente basado en celulosa.

3. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las partículas (A) están comprendidas de una dispersión sólida de bardoxolona-metilo amorfo en una matriz vidriosa.

15 4. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque las partículas (A) son el producto de un proceso que comprende secar por aspersion una mezcla de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.

20 5. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el proceso comprende secar por aspersion una mezcla 4:6 de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.

6. La forma de dosis sólida de conformidad con la

reivindicación 2, caracterizada porque el excipiente basado en celulosa se selecciona del grupo que consiste de C₃-C₁₀ alquil-hidroximetil-celulosa, aril-hidroximetil-celulosa, y aril-hidroximetil-celulosa sustituida.

5 7. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el excipiente basado en celulosa es una C₃-C₁₀ alquil-hidroximetil-celulosa seleccionada del grupo que consiste de metil-celulosa, etil-celulosa, propil-celulosa, hidroximetil-celulosa, 10 hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, y acetato de celulosa.

8. Una forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente basado en celulosa es hidroxipropil-metil-celulosa.

15 9. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante hidrófilo es un polímero de carbohidrato que se presenta de forma natural.

20 10. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aglutinante hidrófilo es un polímero aniónico.

11. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las partículas (A) consisten esencialmente de bardoxolona-metilo amorfo.

43

12. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 % (p/p) de la formulación total.

5 13. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 20 % (p/p) de la formulación total.

10 14. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación total.

15 15. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 7.5 % (p/p) de la formulación total.

20 16. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo está entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 7.5 % (p/p) de la formulación total.

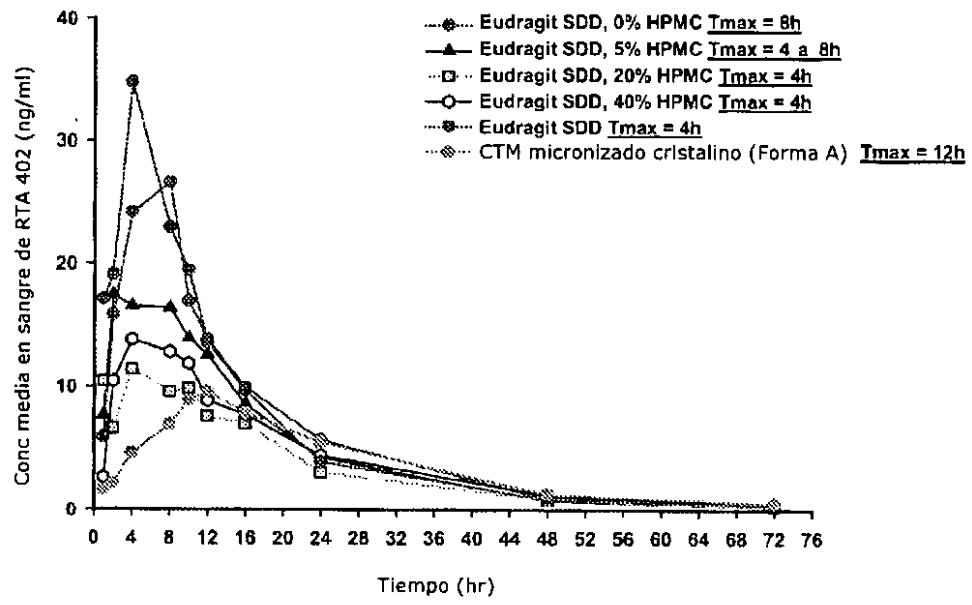
17. La forma de dosis sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la proporción del aglutinante hidrófilo es de aproximadamente 7 % (p/p) de la formulación total.

44

18. La forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, caracterizada porque el agente aglutinante hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa.

Figura 1

(n=5)

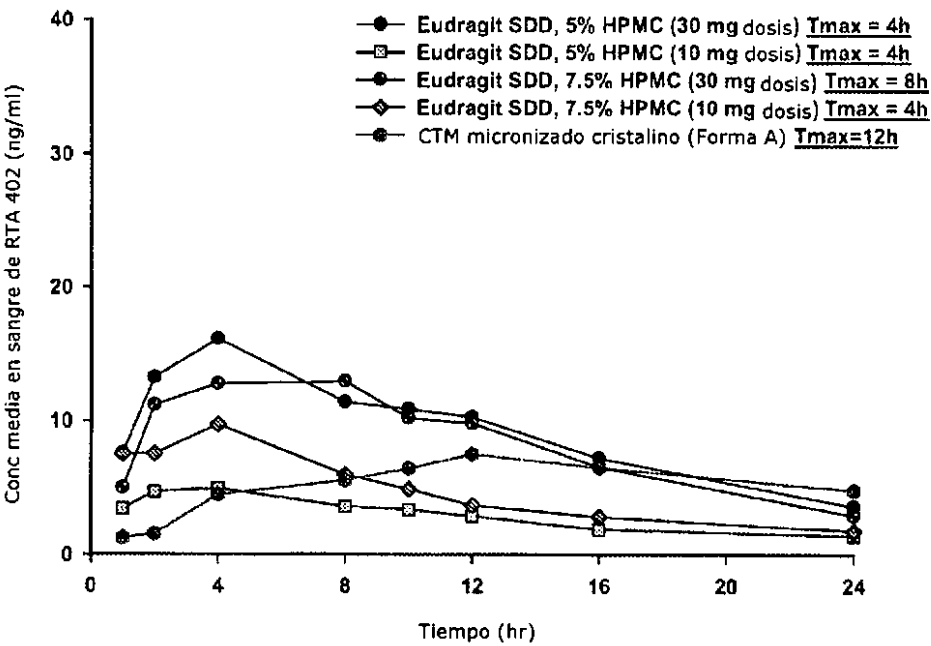


46

Figura 2

(n=8)

1183-057 MPI (RTA 402-P-0904)



47

(43) International Publication Date
19 August 2010 (19.08.2010)



PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/093944 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/024127

(22) International Filing Date:
12 February 2010 (12.02.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/152,608 13 February 2009 (13.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): REATA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 2801 Gateway
Drive Suite 150, Irving, Texas 75063-2648 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZHANG, Jiang
[CN/US]; 715 Hawk Lane, Coppell, Texas 75019 (US).
MEYER, Colin J. [US/US]; 3884 Truman Drive, Frisco,
Texas 75034 (US).

(74) Agents: BENT, Stephen A. et al.; FOLEY & LARDNER
LLP, 3000 K Street NW, Suite 600, Washington, District
of Columbia 20007 (US).

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

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

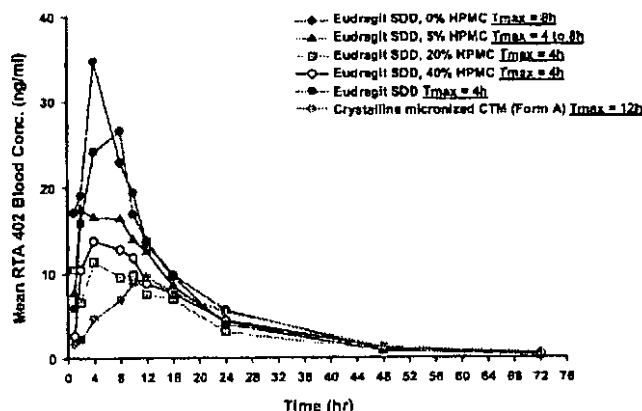
Published:

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

(54) Title: DELAYED RELEASE, ORAL DOSAGE COMPOSITIONS THAT CONTAIN AMORPHOUS CDDO-ME

Figure 1

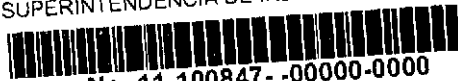
RTA 402 Eudragit SDD Formulations (5) 10 mg/kg vs RTA 402 Crystalline (Form A) 33 mg/kg
Blood Exposure in Cynomolgus Monkeys Following Single Oral,
Capsule Administrations (n=5)



(57) Abstract: Pharmaceutical formulations exhibit a desirably low C_{max}, among other properties, that contain particles of amorphous bardoxolone methyl, either in pure form or in the form of a solid dispersion, admixed with particles of a hydrophilic binding agent. Such formulations possess the advantage of higher oral bioavailability, relative to formulations based on the crystalline form of bardoxolone methyl.

WO 2010/093944 A2

48



No. 11-100847- -00000-0000

Fecha: 2011-08-09 14:50:19
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 48

Art. 40 Decisión 400/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U. ☐

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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