

**JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**

**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104555- -00003-0000

Fecha: 2009-10-30 16:38:38 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

Re: P1.-**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.**- Solicitud de  
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COCRISTALES Y  
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN**".-  
Clase **C07D 403/12.**-Expediente número **09-104.555.-**

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de Invención de 24 de Septiembre de 2009.

2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 52 reivindicaciones. Este capítulo tiene como base el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, sobre el cual se ha eliminado la expresión "aproximadamente" de las reivindicaciones originales 2 a 5, 9 a 14, 16 a 17, 19 a 22, 24 a 25, 27 a 28, 30, 33 a 34 y 39 a 43.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de ninguna manera el alcance de la presente invención y que el nuevo capítulo modificado es el que debe ser tenido en cuenta en el trámite de Fase Nacional.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 09-77,220, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia de las páginas **50 a 59** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **52** reivindicaciones, en el que se han hecho las modificaciones anteriormente mencionadas.



4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

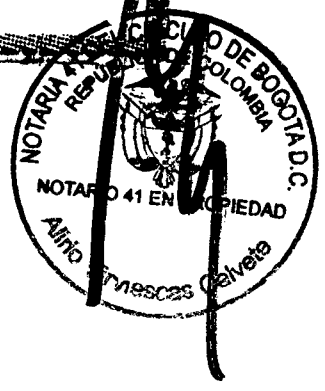
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.  
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA  
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: [Redacted]  
identificada (o) con: [Redacted] y tarjeta profesional de abogado No. [Redacted] del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.  
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 23 OCT 2013

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.**  
**2000-10**

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> SOLICITUD DE:                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una Solicitud                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2</b> SOLICITANTE                                                                                                                                               | <p>Nombre: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, sociedad existente y organizadora de conformidad con las leyes del Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.</p> <p>Dirección: 130 Waverly Street, Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.</p> <p>Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701</p> <p>E-mail: jlcco@lloredacamacho.com</p> <p>Domicilio: Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.</p> |
| <b>IDENTIFICACION</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Número _____                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3</b> REPRESENTANTE O APODERADO                                                                                                                                 | <p>Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE</p> <p>Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso</p> <p>Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701</p> <p>E-mail: jlcco@lloredacamacho.com</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>IDENTIFICACION</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Número _____ TP _____                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>4</b> Número de expediente: 09-104555                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>5</b> Descripción de la corrección o modificación solicitada: Modificación al capítulo Reivindicatorio en la solicitud de patente de invención arriba referida. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>6</b> Comprobante de pago No. 09 77 220 Fecha Octubre 13 de 2009                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>7</b> Anexos:                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa.                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>8</b> NOMBRE ALICIA LLORED RICAURTE FIRMA _____                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| C.C. 39.690.713 53.215                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104555- -00003-0000

Fecha: 2009-10-30 16:38:38 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,220  
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

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

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | RECIBO DE CAJA |       |        | 76955    | 13/10/2009 | 8,133,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 111,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 111,000.00  |

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

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

#### REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.
2. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de 5:1 a 1:5.
3. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es 1:1.
4. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a 17,61, 18,07, 18,87, 19,68, y 20,75 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de +/- 0,3 °2-Theta.
5. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un pico en su termograma DSC a 191,19 °C con una desviación estándar de +/- 5 °C.
6. Un cocrystal que comprende VX-950; un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-aminosalicílico y ácido 4-hidroxibenzoico; y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, y acetona.

7. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el solvente es acetonitrilo.
8. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el formador de cocristales es ácido 4-aminosalicílico.
9. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico está en el rango de 5:1 a 1:5.
10. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico es 1:1.
11. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el rango de 1:0,05 a 1:1.
12. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es 1:0,34.
13. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a 7,711, 8,631, 9,723, y 9,959 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de +/- 0,3 °2-Theta.

14. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un pico DSC en su termograma DSC a 184,71 °C con una desviación estándar de  $\pm 5$  °C.
15. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el formador de cocristales es ácido 4-hidroxibenzoico.
16. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de 5:1 a 1:5.
17. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es 1:1.
18. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el solvente es acetonitrilo.
19. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es 1:0,05 a 1:0,5.
20. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es 1:0,14.
21. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 20, que tiene al menos dos de los cuatro picos de

difracción de rayos X de polvo a 7,684, 8,599, 9,605, 9,938 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de +/- 0,3 °2-Theta.

22. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 20, que tiene un pico DSC en su termograma DSC a 190,78 °C con una desviación estándar de +/- 5 °C.
23. Un cocrystal que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, treonina, ácido tartárico y ácido adípico.
24. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales está en el rango de 5:1 a 1:5.
25. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales es 1:1.
26. Una coforma que comprende VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en acetato succínico y prolina.
27. La coforma de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de 5:1 a 1:5.

28. La coforma de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador es 1:1.
29. Una coforma que comprende VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, y ácido tartárico.
30. La coforma de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de 5:1 a 1:40.
31. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.
32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en donde VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico en conjunto están en forma cristalina.
33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de 5:1 a 1:5.
34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es 1:1.

35. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende un diluyente, solvente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
36. Una composición farmacéutica que comprende VX-950, un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-aminosalicílico y ácido 4-hidroxibenzoico; y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, acetona, diclorometano, y éter metílico de ter-butilo.
37. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde VX-950, el formador de cocristales, y el solvente en conjunto están en forma cristalina.
38. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el solvente es acetonitrilo.
39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales está en el rango de 5:1 a 1:5.

40. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales es 1:1.
41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el rango de 1:0,01 a 1:1.
42. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el formador de cocristales es ácido 4-hidroxibenzoico, y la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es 1:0,14.
43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el formador de cocristales es ácido 4-aminosalicílico, y la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es 1:0,34.
44. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que además comprende un segundo solvente, un diluyente, un excipiente, un portador, o un agente solubilizante.
45. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, treonina, ácido tartárico, y ácido adípico.

46. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
47. A composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en acetato succínico y prolina.
48. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
49. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, y ácido tartárico.
50. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 49, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
51. Un método para preparar un cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende:
- a. proveer VX-950,

- b. proveer un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina,
  - c. moler, calentar, cosublimar, cofundir, o poner en contacto solución VX-950 con el formador de cocristales en condiciones de cristalización a fin de formar el cocrystal en fase sólida, y
  - d. opcionalmente aislar el cocrystal formado en la etapa (c).
52. Un método para modular una propiedad química o física de interés de un cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende:
- a. Medir la propiedad química y física de interés para VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-

hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina.

b. Determinar la fracción molar de VX-950 y el formador de cocristales que dará por resultado la modulación deseada de la propiedad química y física de interés, y

c. Preparar el cocrystal con la fracción molar determinada en la etapa (b).