

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 16.106.335
Asunto : Solicitud de patente para: **COCRISTALES DE (S)-N-METIL-8-(1-((2'-METIL-[4,5'-BIPYRIDIN]-6-IL)AMINO)PROPAN-2-IL)QUINOLINA-4-CARBOXAMIDA Y SUS DERIVADOS DEUTERADOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASA DEPENDIENTES DE ADN**
Solicitante : VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

ÁNDRES RINCÓN USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 5551, notificado por fijación en lista el 17 de mayo de 2016.

I. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Presento junto con este escrito el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de 25 reivindicaciones adicionales.

II. EN CUANTO AL PODER Y LA EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL DEL SOLICITANTE

Presento junto con este escrito el poder que me faculta para actuar en representación del solicitante, en el cual además se certifica su existencia y representación legal.

III. EN CUANTO A LA CESIÓN DE LOS INVENTORES

Presento junto con este escrito el documento de cesión de derechos de la solicitud de patente en referencia a favor del solicitante por parte de los inventores.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siskit - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8860 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

IV. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

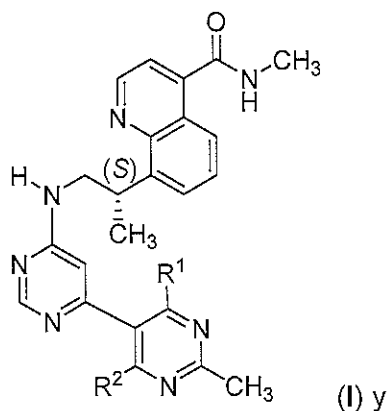
Las reivindicaciones 2, 5, 6, 7, 8 y 9 han sido modificadas para incorporar la recomendación realizada por este Despacho que sugiere eliminar el término “aproximadamente, principalmente”. Este término se sustituyó por rangos de valores concretos.

V. NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En la reivindicación 1 se eliminó la frase “seleccionado a partir de” y se reemplazó por “en donde un formador de cocristales es”, y se modificó de la siguiente manera:

“Un cocrystal que comprende un compuesto de la fórmula



un formador de cocristales, en donde un formador de cocristales es ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, y en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio.”

2. Se eliminó la palabra “aproximadamente” de la reivindicación 2.
3. La reivindicación 5 se modificó de la siguiente manera, eliminando la palabra “aproximadamente” y agregando un rango de valores concreto:

“El cocrystal de la reivindicación 3 o 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a $6,46 \pm 0,2$, $7,91 \pm 0,2$, $11,92 \pm 0,2$, $12,26 \pm 0,2$, $12,99 \pm 0,2$, $14,19 \pm 0,2$, $18,68 \pm 0,2$ y $19,07 \pm 0,2$ °2-Theta”.

4. Se eliminó la reivindicación 6.

5. Se modificó el texto de la reivindicación 7 -enumerada ahora como la reivindicación 6- de la siguiente manera:

"El cocrystal de la reivindicación 5, en donde la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente $117,1 \pm 0.1$; $96,8 \pm 0.1$; $95,7 \pm 0.1$; $27,6 \pm 0.1$ y $14,8 \pm 0.1$ ppm".

6. Se eliminaron las reivindicaciones 9 y 10.

7. La reivindicación 11 -enumerada ahora como la reivindicación 9- se modificó de la siguiente manera:

"El cocrystal de la reivindicación 8, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm".

8. La reivindicación 12 -enumerada ahora como la reivindicación 10- quedó de la siguiente manera:

"El cocrystal de la reivindicación 10, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente $161,7 \pm 0.1$; $153,8 \pm 0.1$; $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $50,7 \pm 0.1$; $25,3 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$; $18,8 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm".

9. La reivindicación 13 antigua -reivindicación 11 nueva- se modificó de la siguiente manera:

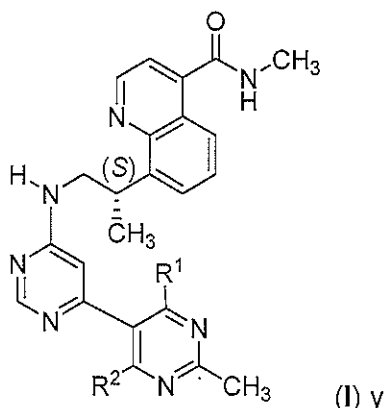
"El cocrystal de la reivindicación 11, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a aproximadamente $179,1 \pm 0.1$; $168,3 \pm 0.1$; $158,1 \pm 0.1$; $147,2 \pm 0.1$; $142,4 \pm 0.1$; $125,8 \pm 0.1$; $124,5 \pm 0.1$; $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $32,3 \pm 0.1$; $30,1 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm".

10. La nueva reivindicación 12 quedó de la siguiente manera:

“Una mezcla polimórfica de la Forma A de (S) -N-metil-8- (1 ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida y la Forma B de (S) -N-metil-8- (1 ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida”:

11. El texto de la reivindicación 13 quedó de la siguiente manera:

“Una composición farmacéutica que comprende un cocrystal, en donde el cocrystal comprende un compuesto de la fórmula



un formador de cocristales, en donde el formador de cocristales es ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, y en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio”.

12. La reivindicación 14 quedó de la siguiente manera:

“ La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida, el formador de cocristales es ácido adípico, y el compuesto con el formador de cocrystal se encuentran juntos en la forma cristalina”.

13. La reivindicación 15 se modificó de la siguiente manera:

“La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida, el formador de cocristales es ácido adípico, y el compuesto con el formador de cocristales se encuentran juntos en la forma cristalina”.

14. La reivindicación 17 quedó de la siguiente manera:

“La composición farmacéutica de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula I con el ácido adípico es de 2 a 1.”.

15. La reivindicación 18 enumero nuevamente las reivindicaciones a las cuales hacía referencia conforme al nuevo pliego reivindicatorio. Es decir, la reivindicación 14 pasó a ser la 11 y la reivindicación 19 pasó a ser la 14.

16. La reivindicación 19 enumero nuevamente las reivindicaciones a las cuales hacía referencia conforme al nuevo pliego reivindicatorio. Es decir, la reivindicación 14 pasó a ser la 11 y la reivindicación 20 pasó a ser la 15.

17. Se eliminó el término “*aproximadamente*” de la reivindicación 20.

18. Se eliminó el término “*aproximadamente*” de la reivindicación 21.

19. Se eliminó el término “*se selecciona*” de la reivindicación 22.

20. Se sustituyó la frase “un ingrediente activo seleccionado de” por “*ya sea*” y se eliminó la frase “un formador de cocrystal seleccionado del” de la reivindicación 24.

21. Se eliminaron las reivindicaciones 25, 26 y 27.

22. Se eliminaron las reivindicaciones 29 a 37.

23. Se modificó la antigua reivindicación 38, ahora la reivindicación 26 de la siguiente manera:

“Método para sensibilizar una célula para un agente que incluye una lesión en el ADN que comprende poner en contacto la célula con un cocrystal de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de alguna de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23.”

24. Se modificó la antigua reivindicación 39, ahora la nueva reivindicación 27, de la siguiente manera:

“Método para potenciar un régimen terapéutico para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23.”

25. Se modificó la antigua reivindicación 40, ahora la nueva reivindicación 28, de la siguiente manera:

“Método para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23”.

26. La nueva reivindicación 29 enumeró nuevamente la reivindicación a la cual hacía referencia conforme al nuevo pliego reivindicatorio. Es decir, la reivindicación 40 pasó a ser la 28.

27. La nueva reivindicación 30 enumeró nuevamente la reivindicación a la cual hacía referencia conforme al nuevo pliego reivindicatorio. Es decir, la reivindicación 41 pasó a ser la 29. Adicionalmente se eliminan los términos “se selecciona a partir de” y “o”.

28. La nueva reivindicación 31 enumeró nuevamente la reivindicación a la cual hacía referencia conforme al nuevo pliego reivindicatorio. Es decir, la reivindicación 42 pasó a ser la 30. Adicionalmente se eliminan el término “se selecciona a partir de”.

29. Se agregó la reivindicación 32 que dicta:

“Un método de tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con al menos un agente que daña el ADN,

en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida, (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2 il) quinolina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en el que el agente que daña el ADN es etopósido, doxorubicina liposomal, gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fluorouracilo (5-FU), etopósido, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, bleomicina, BMN-673, carboplatino, erlotinib, cisplatino, carboplatino, fluorouracilo, o cetuximab”.

30. Se agregó la reivindicación 33 que dicta:

“El método de la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.”

31. Se agregó la reivindicación 34 que dicta:

“El método de la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] - 6-ilamino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.”

32. Se agregó la reivindicación 35 que dicta:

“El método de la reivindicación 32, comprendiendo además el método la co-administración con radioterapia”.

33. Se agregó la reivindicación 36 que dicta:

“Un método de tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación,

en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida, (5) -N-metil-8- (1 - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2 il) quinolina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”.

34. Se agregó la reivindicación 37 que dicta:

“Una mezcla de la Forma polimórfica A de (S) -N-metil-8- (1 - ((2 'metil 4', 6'-dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida y la Forma B de (S) -N-metil-8- (1 - ((2 'metil 4', 6'-dideutero- [4,5'-bipirimidin] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida”.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos

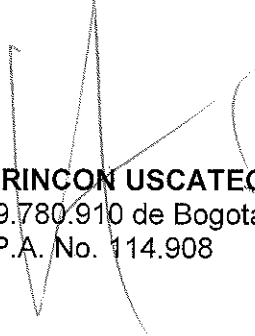
que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 37 reivindicaciones;
- Comprobante de pago de tasa por 27 reivindicaciones adicionales;
- Poder de representación;
- Cesión de inventores

Señor Director,

COLO-22120-0841-0002-9
AML\AML\ID-290601\WPC22120
No. M-2016-290601\AML


ANDRES RINCON USCATEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P.A. No. 114.908

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

domiciliado (s) 50 Northern Avenue, 15th Floor Boston,
en/of Massachusetts 02210, Estados Unidos de
América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the

los actos de agentes oficiosos.

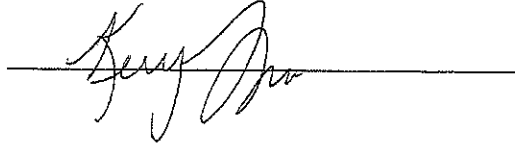
| acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this June 10, 2016

En/in Boston, Massachusetts, U.S.A.

Por/by Kerry A. Flynn, Vice President and Chief IP Counsel

Firma/Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Kerry A. Flynn", is written over a horizontal line.

MMS\SDC\ID-445543\WPC22120

© CAVELIER ABOGADOS

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para: **COCRISTALES DE (S)-N-METIL-8-(1-((2'-METIL-[4,5'-BIPYRIMIDIN]-6-IL)AMINO)PROPAN-2-IL)QUINOLINA- 4-CARBOXAMIDA Y SUS DERIVADOS DEUTERADOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASA DEPENDIENTES DE ADN.**

Expediente : 16.106.335

Solicitante : **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.**

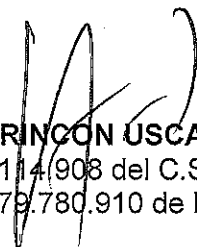
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por la sociedad **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para continuar con el trámite de la solicitud indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCÓN USCÁTEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

AML/NCA/COLO-22120-841-002-~~9~~**EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"**

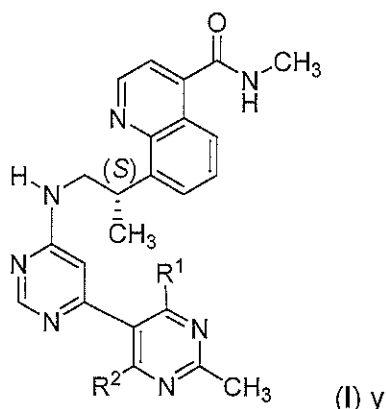
BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8850 - Fax in U.S.A: (1-305) 875 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO

Se reivindica lo siguiente:

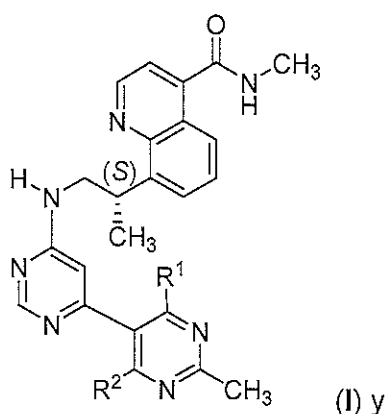
1. Un cocrystal que comprende un compuesto de la fórmula



un formador de cocristales, en donde un formador de cocristales es ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, y en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio.

2. El cocrystal de la reivindicación 1, en donde el formador de cocristales es ácido adípico y la relación molar respecto al ácido adípico con el compuesto de la fórmula I es 1 a 2.
3. El cocrystal de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-4-metil-2-(8-((1'-metil-[2'-bipirimidin]-4,5-il)amino)propan-6-il)quinolina-2-carboxamida.
4. El cocrystal de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-4,5-il)amino)propan-6-il)quinolina-2-carboxamida.
5. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a $6,46 \pm 0,2$, $7,91 \pm 0,2$, $11,92 \pm 0,2$, $12,26 \pm 0,2$, $12,99 \pm 0,2$, $14,19 \pm 0,2$, $18,68 \pm 0,2$ y $19,07 \pm 0,2$ °2-Theta.
6. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, en donde el cocrystal está en la Forma A polimórfica.
7. El cocrystal de la reivindicación 5, en donde la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente $117,1 \pm 0,1$; $96,8 \pm 0,1$; $95,7 \pm 0,1$; $27,6 \pm 0,1$ y $14,8 \pm 0,1$ ppm.
8. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, en donde el cocrystal está en la Forma B polimórfica.

9. El cocrystal de la reivindicación 8, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm.
10. El cocrystal de la reivindicación 10, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente $161,7 \pm 0.1$; $153,8 \pm 0.1$; $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $50,7 \pm 0.1$; $25,3 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$; $18,8 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm.
11. El cocrystal de la reivindicación 11, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a aproximadamente $179,1 \pm 0.1$; $168,3 \pm 0.1$; $158,1 \pm 0.1$; $147,2 \pm 0.1$; $142,4 \pm 0.1$; $125,8 \pm 0.1$; $124,5 \pm 0.1$; $117,9 \pm 0.1$; $97,3 \pm 0.1$; $94,0 \pm 0.1$; $32,3 \pm 0.1$; $30,1 \pm 0.1$; $26,7 \pm 0.1$ y $15,7 \pm 0.1$ ppm.
12. Una mezcla polimórfica de la Forma A de (S) -N-metil-8- (1 ((2'-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida y la Forma B de (S) -N-metil-8- (1 ((2'-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.
13. Una composición farmacéutica que comprende un cocrystal, en donde el cocrystal comprende un compuesto de la fórmula



un formador de cocristales, en donde el formador de cocristales es ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, y en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida, el formador de cocristales es ácido adípico, y el compuesto con el formador de cocrystal se encuentran juntos en la forma cristalina.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-

ii)quinolina-4-carboxamida, el formador de cocristales es ácido adípico, y el compuesto con el formador de cocristales se encuentran juntos en la forma cristalina.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula I con el ácido adípico es de 2 a 1.

18. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 11 a 14 comprenden además un diluyente, solvente, excipiente, vehículo o agente solubilizante.

19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-15, que comprenden además el ácido adípico adicional.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula I respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 85 % en peso:15 % en peso a 60 % en peso : 40 % en peso.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula I respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 70 % en peso :30 % en peso a 60 % en peso : 40 % en peso.

22. Método para preparar cocristales que comprende:

moler, calentar, sublimar, coderretir o poner en contacto (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización para formar el cocrystal en la fase sólida, en donde el formador de cocristales a partir del ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico.

23. Método para modular las propiedades químicas o físicas de interés del cocrystal que comprende:

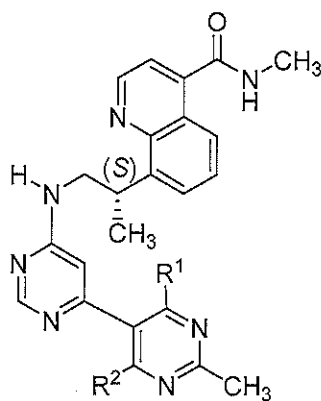
(a) medir la propiedad física química o física de interés para (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida y el formador de cocristales,

(b) determinar la fracción molar de (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida y el formador de cocristales que derivará en la modulación deseada de la propiedad química o física de interés, y

(c) preparar el cocrystal con la fracción molar determinada en el paso (b).

24. Método para preparar un cocrystal que comprende proveer un cocrystal preexistente como semilla para preparar el cocrystal, en donde el cocrystal preexistente comprende: (i) (*S*)-*N*-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (*S*)-*N*-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida; y (ii) ácido adípico; y el cocrystal que se formará comprende: (i) ya sea (*S*)-*N*-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (*S*)-*N*-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida; y (ii) ácido adípico.

25. Método para preparar cocristales que comprende:



mezclar un compuesto de la fórmula (I): con ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico a una temperatura elevada para formar el cocrystal.

26. Método para sensibilizar una célula para un agente que incluye una lesión en el ADN que comprende poner en contacto la célula con un cocrystal de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de alguna de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23.

27. Método para potenciar un régimen terapéutico para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23.

28. Método para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 23.

29. Método de la reivindicación 28, que comprende además administrar un tratamiento adicional contra el cáncer.

30. Método de la reivindicación 29, en donde el tratamiento adicional contra el cáncer a partir de un agente contra el cáncer, un tratamiento de radiación o ambos.

31. Método de la reivindicación 30, en donde el agente contra el cáncer a partir de un agente que daña el ADN.

32. Un método de tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con al menos un agente que daña el ADN,

en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida, (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2 il) quinolina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en el que el agente que daña el ADN es etopósido, doxorubicina liposomal, gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fluorouracilo (5-FU), etopósido, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, bleomicina, BMN-673, carboplatino, erlotinib, cisplatino, carboplatino, fluorouracilo, o cetuximab.

33. El método de la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.

34. El método de la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] - 6-ilamino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.

35. El método de la reivindicación 32, comprendiendo además el método la co-administración con radioterapia.

36. Un método de tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación,

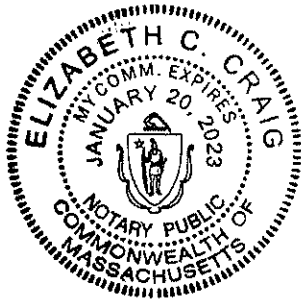
en el que el compuesto de fórmula (I) es de (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida, (5) -N-metil-8- (I - ((2 '-metil-4-6'dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2 il) quinolina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una mezcla de la Forma polimórfica A de (S) -N-metil-8- (1 - ((2 'metil 4', 6'-dideutero- [4,5'-bipirimidina] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida y la Forma B de (S) -N-metil-8- (1 - ((2 'metil 4', 6'-dideutero- [4,5'-bipirimidin] -6-il) amino) propan-2-il) quinolina-4-carboxamida.

NOTARIAL CERTIFICATION

Commonwealth of Massachusetts }
County of Suffolk } ss.

On this 16th day of June 2016, I certify that the attached document is a true, exact, complete and unaltered copy made by Jamieson K. Herrick on June 16, 2016, of an Assignment signed by Kwame Wiredu Nit-Addae, Simon Adam O'Neil and Yuegang Zhang (assignors) and Kerry A. Flynn (assignee) for patent applications, PCT/US2014/061102 and USSN 61/892,002, each of which is entitled, "CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME".



Elizabeth C. Craig
Elizabeth C. Craig
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires: January 20, 2023

ASSIGNMENT

I/We,

- (1) Kwame Wiredu Nti-Addae, of Wilmington, Massachusetts;
- (2) Simon Adam O'Neil, of Belmont, Massachusetts; and
- (3) Yuegang Zhang, of Wayland, Massachusetts,

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to, by virtue of our agreement with Vertex Pharmaceuticals Incorporated and do hereby assign, sell and transfer to, Vertex Pharmaceuticals Incorporated, a corporation organized and existing under the laws of the Commonwealth of Massachusetts and having an office and a place of business at 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, its successors and assigns, all hereinafter referred to as the ASSIGNEE:

(1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all of my/our inventions, and discoveries disclosed in:

(a) the International Patent Application entitled: CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME, filed under the Patent Cooperation Treaty in the United States Receiving Office on October 17, 2014 under Application No. PCT/US2014/061102¹, and designating all countries, including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

(2) the full and complete right to file patent applications in the name of the ASSIGNEE, its designee, or in my/our names at the election of the ASSIGNEE or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in the United States and in any other country of the world;

(3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world, and in and to any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof; and

¹ I/We authorize and request ASSIGNEE to insert the filing date and/or application number of said application when known.

(4) the entire right, title and interest in and to all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications including, but not limited to, the following priority application(s):

61/892,002	US	October 17, 2013
Application No.	Country	Filing Date

and all rights of priority in any country of the world deriving from the above-identified International Patent Application.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to the ASSIGNEE of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me/us had this assignment, sale and transfer not been made.

We agree, at any time, upon the request of the ASSIGNEE to execute and to deliver to the ASSIGNEE any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request of the ASSIGNEE such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of the ASSIGNEE under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.



(1) Kwame Wiredu Nti-Addae

Date: October 10th 2014

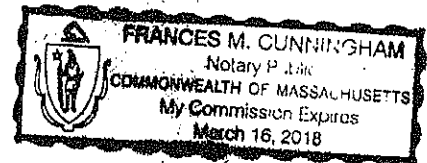
Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 10th day of October, 2014, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kwame Wiredu Nti-Addae, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.



Notary Public

My Commission Expires: 3/16/2018





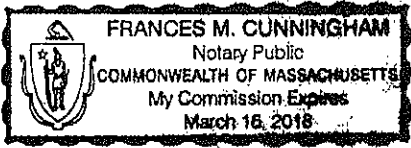
(2) Simon Adam O'Neil

Date: 10th Oct 2014

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 10th day of October, 2014, before me, the undersigned notary public, personally appeared Simon Adam O'Neil, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief. .

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018



Yuegang Zhang

(3) Yuegang Zhang

Date: Oct 29, 2014

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set hand and seal

Signature of witness: Lih Kung Young

Printed Name of Witness: Lih Kung Young

this 29 day of Oct. 2014
Date of signing

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set hand and seal

Signature of witness: Ying Yuan Zhang

Printed Name of Witness: Ying Yuan Zhang

this 29 day of Oct. 2014
Date of signing

ACKNOWLEDGMENT OF ASSIGNEE

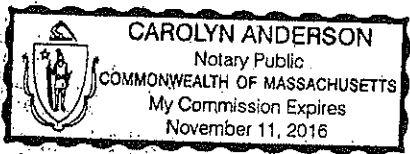
By: Kerry A. Flynn
Kerry A. Flynn
Vice President and Chief IP Counsel
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Date: Nov. 7, 2014

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 7th day of Nov., 2014 before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Carolyn Anderson
Notary Public
My Commission Expires: Nov. 11, 2016



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO
MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN
INGLÉS.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Commonwealth de Massachusetts }
Condado de Suffolk } ss.

En este día 16 de junio de 2016, certifico que el documento adjunto es una copia verdadera, exacta, completa y sin alterar, realizada por Jamieson K. Herrick el 16 de junio de 2016, de una Cesión firmada por Kwame Wiredu Nti'Addae, Simon Adam O'Neil y Yuegang Zhang (cedentes) y Kerry A. Flynn (cesionario) de las solicitudes de patente PCT/US2014/061102 y USSN 61/892,002, cada una de las cuales se titula: "COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS".

[sello notarial]

ELIZABETH C. CRAIG
MI CARGO VENCE EL
20 DE ENERO DE 2023
NOTARIO PÚBLICO
COMMONWEALTH DE
MASSACHUSETTS

[firma ilegible]
Elizabeth C. Craig
Notario Público
Commonwealth de Massachusetts
Mi cargo vence el 20 de enero de 2023

CESIÓN

Yo/nosotros,

- (1) Kwame Wiredu Nti'Addae, de Wilmington, Massachusetts;
- (2) Simon Adam O'Neil, de Belmont, Massachusetts; y
- (3) Yuegang Zhang, de Wayland, Massachusetts,

por contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo se reconoce por la presente, hemos cedido, vendido y transferido a, en virtud de nuestro acuerdo con Vertex Pharmaceuticals Incorporated, y por la presente cedemos, vendemos y transferimos a Vertex Pharmaceuticals Incorporated, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Commonwealth de Massachusetts y domiciliada en 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, a sus sucesores y cesionarios, todos en adelante denominados como el CESIONARIO:

(1) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en Estados Unidos y en todos los países del mundo en y sobre cualquiera y todas mis/nuestras invenciones, y descubrimientos divulgados en:

(a) la Solicitud de Patente Internacional titulada: COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS, presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes en la Oficina Receptora de Estados Unidos el 17 de octubre de 2014 bajo la Solicitud Número PCT/US2014/061102¹, y designando a todos los países, incluyendo cualquier renovación, reposición, reemisión, reexaminación, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta de la misma;

(2) la totalidad y plenitud de los derechos para presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado, o en mi/nuestro nombre a discreción del CESIONARIO o de su designado, sobre las antes mencionadas invenciones, descubrimientos y solicitudes en Estados Unidos y en cualquier otro país del mundo;

(3) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y sobre cualquier Certificado de Patente que pueda expedirse sobre ellas en Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo, y en y sobre cualesquiera renovación, reposición, reemisión, reexaminación, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta de la misma;

(4) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y sobre todos los Derechos de Tratados y Convenciones de todo tipo sobre ellas, incluyendo mas no limitado a todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y sobre las anteriores invenciones, descubrimientos y solicitudes, incluyendo mas no limitado a la(s) siguiente(s) solicitud(es) de prioridad:

<u>61/892,002</u>	<u>EE.UU.</u>	<u>17de octubre de 2013</u>
Solicitud No.	País	Fecha de presentación de la solicitud

y todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo que se deriven de la anterior Solicitud Internacional de Patente.

¹ Yo/nosotros autorizamos y solicitamos al CESIONARIO a insertar la fecha y/o el número de solicitud de dicha solicitud una vez se conozca.

Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todos los Certificados de Patente en Estados Unidos y en todo el mundo al CESIONARIO de la totalidad de los derechos, títulos e intereses en ellas, de la misma manera en la que las habríamos tenido y de la que habríamos disfrutado nosotros si no se hubiese realizado esta cesión, venta y transferencia.

Acordamos, en cualquier momento y a solicitud del CESIONARIO, ejecutar y entregar al CESIONARIO cualquier solicitud adicional de patentes para las mencionadas invenciones y descubrimientos o cualquier parte de las mismas, y cualesquiera solicitudes para patentes de confirmación, registro e importación con base en los Certificados de Patente que se expidan sobre las mencionadas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, reposiciones, reemisiones, reexaminaciones y extensiones de las mismas.

Acordamos, además, en cualquier momento, ejecutar y entregar por solicitud del CESIONARIO tales documentos adicionales, si los hubiere, como sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patentes sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de otra manera hacer todo lo que sea necesario para dar efecto y para perfeccionar los derechos del CESIONARIO bajo esta cesión, incluyendo la suscripción, entrega y obtención de cualquier y todo documento adicional que pruebe esta cesión, transferencia y venta como sea necesario o deseable.

(Firmado) _____

(1) Kwame Wiredu Nti'Addae

Fecha: 10 de octubre del 2014

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 10 de octubre de 2014 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito (inserte nombre y cargo del funcionario), Kwame Wiredu Nti'Addae, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, licencia de conducción, otro (por favor identifique) _____ ser la persona cuyo nombre está suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello

Firma del testigo: [firma ilegible]

Nombre en imprenta del testigo: Lih Yuan Zhang

En este día 29 de octubre de 2014

Fecha de firma

EN FE DE LO ANTERIOR, estampo mi firma y sello

Firma del testigo: [firma ilegible]

Nombre en imprenta del testigo: Ying Yuan Zhang

En este día 29 de octubre de 2014

Fecha de firma

RECONOCIMIENTO POR PARTE DEL CESIONARIO

Por: (Firmado)
Kerry A. Flynn
Vicepresidente y Jefe Asesor de PI
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Fecha: 7 de noviembre de 2014

Commonwealth de Massachusetts
Condado de Suffolk

En este día 7 de noviembre de 2014 compareció personalmente ante mí, el suscrito Notario Público, Kerry A. Flynn (nombre del firmante del documento), y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, licencia de conducción, otro (por favor identifique) ser la persona cuyo nombre está suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

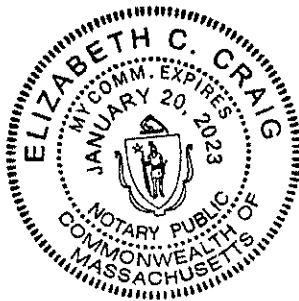
(Firmado)
Notario Público
Mi Comisión expira el 11 de noviembre de 2016

[sello]
CAROLYN ANDERSON
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el 11 de noviembre de 2016

NOTARIAL CERTIFICATION

Commonwealth of Massachusetts }
County of Suffolk } ss.

On this 16th day of June 2016, I certify that the attached document is a true, exact, complete and unaltered copy made by Jamieson K. Herrick on June 16, 2016, of an Assignment signed by Michael Waldo, Praveen Mudunuri, Bin Song, John Gregg Van Alsten, Mark Strohmeier, Kathy Stavropoulos, Irina Nikolaevna Kadiyala and Mettachit Navamal (assignors) and Kerry A. Flynn (assignee) for patent applications, PCT/US2014/061102 and USSN 61/892,002, each of which is entitled, "CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME".



Elizabeth C. Craig
Elizabeth C. Craig
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires: January 20, 2023

ASSIGNMENT

I/We,

- (1) Michael Waldo, of Grafton, Massachusetts;
- (2) Praveen Mudunuri, of Waltham, Massachusetts;
- (3) Bin Song, of Belmont, Massachusetts;
- (4) John Gregg Van Alsten, of Framingham, Massachusetts;
- (5) Mark Strohmeier, of Arlington, Massachusetts;
- (6) Kathy Stavropoulos, of Quincy, Massachusetts;
- (7) Irina Nikolaevna Kadiyala, of Newton, Massachusetts; and
- (8) Mettachit Navamal, of Belmont, Massachusetts;

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to, by virtue of our agreement with Vertex Pharmaceuticals Incorporated and do hereby assign, sell and transfer to, Vertex Pharmaceuticals Incorporated, a corporation organized and existing under the laws of the Commonwealth of Massachusetts and having an office and a place of business at 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, its successors and assigns, all hereinafter referred to as the ASSIGNEE:

(1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all of my/our inventions, and discoveries disclosed in:

(a) the International Patent Application entitled: **CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME**, filed under the Patent Cooperation Treaty in the United States Receiving Office on October 17, 2014 under Application No. PCT/US2014/061102, and designating all countries, including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

(2) the full and complete right to file patent applications in the name of the ASSIGNEE, its designee, or in my/our names at the election of the ASSIGNEE or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in the United States and in any other country of the world;

(3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world, and in and to any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof; and

(4) the entire right, title and interest in and to all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications including, but not limited to, the following priority application(s):

61/892,002	US	October 17, 2013
Application No.	Country	Filing Date

and all rights of priority in any country of the world deriving from the above-identified International Patent Application.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to the ASSIGNEE of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me/us had this assignment, sale and transfer not been made.

We agree, at any time, upon the request of the ASSIGNEE to execute and to deliver to the ASSIGNEE any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request of the ASSIGNEE such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of the ASSIGNEE under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

Michael Waldo

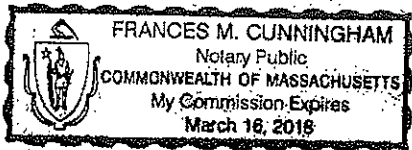
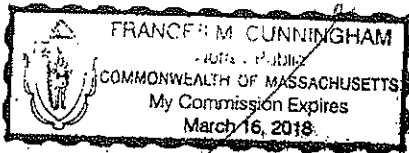
(1) Michael Waldo

Date: APRIL 12, 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 12th day of April, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Michael Waldo, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018.



Praveen

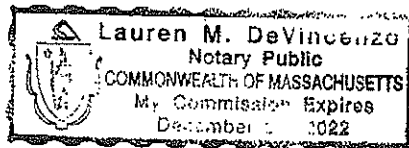
(2) Praveen Mudunuri

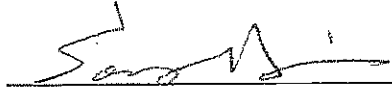
Date: 06 Apr 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 6th day of APRIL, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Praveen Mudunuri, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Lauren M. DeVincenzo
Notary Public
My Commission Expires: 12-23-2022





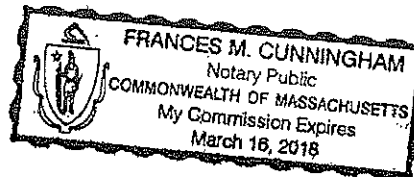
(3) Bin Song

Date: 06 Apr 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 6th day of April, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Bin Song, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018



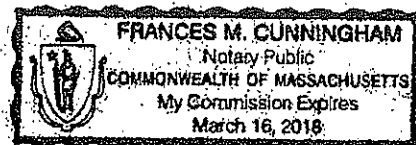
John Gregg Van Alsten
(4) John Gregg Van Alsten

Date: March 3, 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 3rd day of March, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared John Gregg Van Alsten, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018



Mark Strohmeier

(5) Mark Strohmeier

Date: 3 March 2016

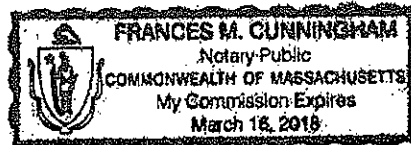
Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

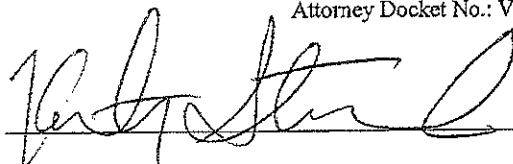
On this 3rd day of March, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Mark Strohmeier, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Francis M. Cunningham

Notary Public

My Commission Expires: 3/16/2018



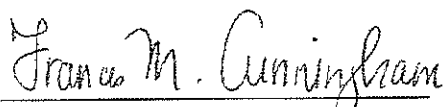


(6) Kathy Stavropoulos

Date: 03 MAR 2016

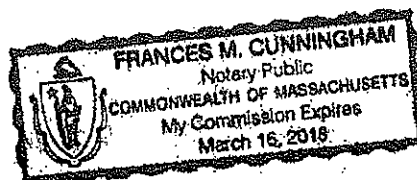
Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 3rd day of March, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kathy Stavropoulos, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.



Notary Public

My Commission Expires: 3/16/2018

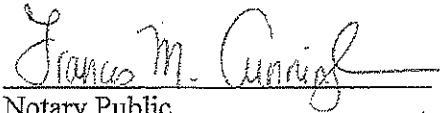



(7) Irina Nikolaevna Kadiyala

Date: April 6th, 2016.

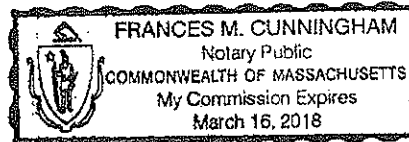
Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 6th day of April, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Irina Nikolaevna Kadiyala, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.



Notary Public

My Commission Expires: 3/16/2018



Mettachit Navamal

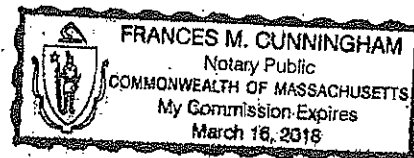
(8) Mettachit Navamal

Date: 24 Mar 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 24 day of March, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Mettachit Navamal, proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018



ACKNOWLEDGMENT OF ASSIGNEE

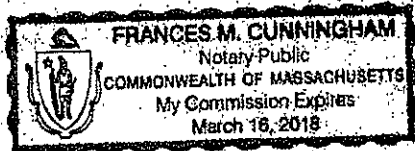
By: Kerry A. Flynn
Kerry A. Flynn
Vice President and Chief IP Counsel
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Date: April 19, 2016

Commonwealth of Massachusetts
County of Suffolk

On this 19th day of April, 2016, before me, the undersigned notary public, personally appeared Kerry A. Flynn (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his/her knowledge and belief.

Frances M. Cunningham
Notary Public
My Commission Expires: 3/16/2018



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO
MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN
INGLÉS.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Commonwealth de Massachusetts }
 } ss.
 Condado de Suffolk }

En este día 16 de junio de 2016, certifico que el documento adjunto es una copia verdadera, exacta, completa y sin alterar, realizada por Jamieson K. Herrick el 16 de junio de 2016, de una Cesión firmada por Michael Waldo, Praveen Mudunuri, Bin Song, John Gregg Van Alsten, Mark Strohmeier, Kathy Stavropoulos, Irina Nikolaevna Kadiyala y Mettacht Navamal (cedentes) y Kerry A. Flynn (cesionario) de las solicitudes de patente PCT/US2014/061102 y USSN 61/892,002, cada una de las cuales se titula: "COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS".

[sello notarial]

ELIZABETH C. CRAIG
MI CARGO VENCE EL
20 DE ENERO DE 2023
NOTARIO PÚBLICO
COMMONWEALTH DE
MASSACHUSETTS

[firma ilegible]
Elizabeth C. Craig
Notario Público
Commonwealth de Massachusetts
Mi cargo vence el 20 de enero de 2023

CESIÓN

Yo/nosotros,

- (1) Michael Waldo, de Grafton, Massachusetts;
- (2) Praveen Mudunuri, de Waltham, Massachusetts;
- (3) Bin Song, de Belmont, Massachusetts;
- (4) John Gregg Van Alsten, de Framingham, Massachusetts;
- (5) Mark Strohmeier, de Arlington, Massachusetts;
- (6) Kathy Stavropoulos, de Quincy, Massachusetts;
- (7) Irina Nikolaevna Kadiyala, de Newton, Massachusetts; y
- (8) Mettachit Navamal, de Belmont, Massachusetts;

por contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo se reconoce por la presente, hemos cedido, vendido y transferido a, en virtud de nuestro acuerdo con Vertex Pharmaceuticals Incorporated, y por la presente cedemos, vendemos y transferimos a Vertex Pharmaceuticals Incorporated, una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Commonwealth de Massachusetts y domiciliada en 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, a sus sucesores y cesionarios, todos en adelante denominados como el CESIONARIO:

(1) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en Estados Unidos y en todos los países del mundo en y sobre cualquiera y todas mis/nuestras invenciones, y descubrimientos divulgados en:

(a) la Solicitud de Patente Internacional titulada: **COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS**, presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes en la Oficina Receptora de Estados Unidos el 17 de octubre de 2014 bajo la Solicitud Número PCT/US2014/061102, y designando a todos los países, incluyendo cualquier renovación, reposición, reemisión, reexaminación, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta de la misma;

(2) la totalidad y plenitud de los derechos para presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado, o en mi/nuestro nombre a discreción del CESIONARIO o de su designado, sobre las antes mencionadas invenciones, descubrimientos y solicitudes en Estados Unidos y en cualquier otro país del mundo;

(3) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y sobre cualquier Certificado de Patente que pueda expedirse sobre ellas en Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo, y en y sobre cualesquiera renovación, reposición, reemisión, reexaminación, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta de la misma;

(4) la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y sobre todos los Derechos de Tratados y Convenciones de todo tipo sobre ellas, incluyendo mas no limitado a todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y sobre las anteriores invenciones, descubrimientos y solicitudes, incluyendo mas no limitado a la(s) siguiente(s) solicitud(es) de prioridad:

61/892,002	EE.UU.	17de octubre de 2013
Solicitud No.	País	Fecha de presentación de la solicitud

y todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo que se derive de la anterior Solicitud Internacional de Patente.

Por medio de la presente autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todos los Certificados de Patente en Estados Unidos y en todo el mundo al CESIONARIO de la totalidad de los derechos, títulos e intereses en ellas, de la misma manera en la que las habríamos tenido y de la que habríamos disfrutado nosotros si no se hubiese realizado esta cesión, venta y transferencia.

Acordamos, en cualquier momento y a solicitud del CESIONARIO, ejecutar y entregar al CESIONARIO cualquier solicitud adicional de patentes para las mencionadas invenciones y descubrimientos o cualquier parte de las mismas, y cualesquiera solicitudes para patentes de confirmación, registro e importación con base en los Certificados de Patente que se expidan sobre las mencionadas invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, reposiciones, reemisiones, reexaminaciones y extensiones de las mismas.

Acordamos, además, en cualquier momento, ejecutar y entregar por solicitud del CESIONARIO tales documentos adicionales, si los hubiere, como sean necesarios o deseables para asegurar la protección de patentes sobre dichas invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo, y de otra manera hacer todo lo que sea necesario para dar efecto y para perfeccionar los derechos del CESIONARIO bajo esta cesión, incluyendo la suscripción, entrega y obtención de cualquier y todo documento adicional que pruebe esta cesión, transferencia y venta como sea necesario o deseable.

(Firmado) _____

(1) Michael Waldo

Fecha: 12 de abril de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 12 de abril de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Michael Waldo, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, licencia de conducción, otro (por favor identifique) ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 16/03/2018

[sello]
FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

(Firmado) _____

(2) Praveen Mudunuri

Fecha: 6 de abril de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 6 de abril de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Praveen Mudunuri, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, ___ licencia de conducción, ___ otro (por favor identifique) _____ ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 23/12/2022

[sello]
Lauren M. DeVincenzo
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
23 de diciembre de 2022

(Firmado) _____

(3) Bin Song

Fecha: 6 de abril de 2016

Commonwealth de Massachusetts

[sello]
FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

(Firmado) _____

(5) Mark Strohmeier

Fecha: 3 de marzo de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 3 de marzo de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Mark Strohmeier, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, __ licencia de conducción, __ otro (por favor identifique) _____ ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 16/03/2018

[sello]

FRANCES M. CUNNINGHAM

Notario Público

COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS

Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

(Firmado) _____

(6) Kathy Stavropoulos

Fecha: 3 de marzo de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 3 de marzo de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Kathy Stavropoulos, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, __ licencia de conducción, __ otro (por favor identifique) _____ ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 16/03/2018

[sello]

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

(Firmado) _____

(7) Irina Nikolaevna Kadiyala

Fecha: 6 de abril de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 6 de abril de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Irina Nikolaevna Kadiyala, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: ☒ conocimiento personal de identidad, ☐ licencia de conducción, ☐ otro (por favor identifique) _____ ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 16/03/2018

[sello]

FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

(Firmado) _____

(8) Mettachit Navamal

Fecha: 24 de marzo de 2016

Commonwealth de Massachusetts

Condado de Suffolk

El 24 de marzo de 2016 compareció personalmente ante mí, el Notario Público suscrito, Mettachit Navamal, y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, licencia de conducción, otro (por favor identifique) ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

[firma ilegible]

Notario Público

Mi cargo vence el 16/03/2018

[sello]
FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018

RECONOCIMIENTO POR PARTE DEL CESIONARIO

Por: (Firmado)
Kerry A. Flynn
Vicepresidente y Jefe Asesor de PI
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Fecha: 19 de abril de 2016

Commonwealth de Massachusetts
Condado de Suffolk

En este día 19 de abril de 2016 compareció personalmente ante mí, el suscrito Notario Público, Kerry A. Flynn (nombre del firmante del documento), y probó a través de evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue/era: X conocimiento personal de identidad, licencia de conducción, otro (por favor identifique) ser la persona cuyo nombre suscribe este documento, y quien juró o afirmó ante mí que, a su leal saber y entender, el contenido del documento es verdadero y exacto.

(Firmado)
Notario Público
Mi Comisión expira el 16/03/2018

[sello]
FRANCES M. CUNNINGHAM
Notario Público
COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS
Mi cargo vence el
16 de marzo de 2018