

**P-2019/19746**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0005070**

Solicitud de patente a nombre de **ABIDE THERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ABIDE THERAPEUTICS, INC., domiciliada en San Diego, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8683** notificado electrónicamente el 23 de julio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

### **1. Excepción a la patentabilidad**

El examinador ha indicado que *"El objeto de las reivindicaciones 85-88 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se refieren a un método para tratar dolor en un paciente"*. En este respecto, se informa que se han eliminado dichas reivindicaciones con el fin de eliminar la materia no patentable. Por tanto, se ve superada esta objeción.

### **2. Modificación al Título de la Solicitud**

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

*"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA QUE  
COMPRENDE CARBOXILATO 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROPROPAN-2-IL)-4-  
(2-(PIRROLIDIN-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL)PIPERAZINA-1"*

### **3. Modificaciones a las Reivindicaciones**

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de seis (6) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones realizadas se presentan a continuación:

**3.1** Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 41, 43, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 54, 56, 57, 59 a 61, 63 a 69, 73 a 78 y 80 a 84, con el fin de superar las objeciones del examinador.

**3.2** Se ha modificado la antigua reivindicación 42 (nueva reivindicación 1), incluyendo las características de las antiguas reivindicaciones 44, 47, 50, 53, 55 y 58, con el fin de definir más claramente la materia a proteger, y así superar las objeciones del examinador.

**3.3** Se ha eliminado el término "*aproximadamente*" del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las sugerencias del examinador.

**3.4** Se han definido los términos "*relleno*", "*desintegrante*" y "*lubricante*", con el fin de superar las objeciones del examinador.

**3.5** La nueva reivindicación 2 corresponde a la antigua reivindicación 62.

**3.6** La nueva reivindicación 3 corresponde a la antigua reivindicación 70.

**3.7** La nueva reivindicación 4 corresponde a la antigua reivindicación 71.

**3.8** La nueva reivindicación 5 corresponde a la antigua reivindicación 72.

**3.9** La nueva reivindicación 6 corresponde a la antigua reivindicación 79.

**3.10** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

#### **4. Pago de tasas**

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones a las presentadas originalmente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

#### **5. Claridad y concisión de las Reivindicaciones**

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que la nueva reivindicación proporciona claridad y concisión a la invención reclamada, cuenta con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además sigue las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

**5.1** Como se indicó previamente, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 41, 43, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 54, 56, 57, 59 a 61, 63 a 69, 73 a 78 y 80 a 84, con el fin de superar las objeciones del examinador.

**5.2** Además, se ha modificado la antigua reivindicación 42 (nueva reivindicación 1), incluyendo las características de las antiguas reivindicaciones 44, 47, 50, 53, 55 y 58, con el fin de definir más claramente la materia a proteger, y así superar las objeciones del examinador.

**5.3** El examinador indica en el Oficio: *"Las reivindicaciones 1, 2, 3, 7, 8, 11, 12, 15, 17, 18-21, 24-26, 30-32, 36-38, 42-44, 48-50, 54, 55, 59, 60, 64-73 y 76 no son claras porque tienen el término: "aproximadamente", el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica"*. En este respecto, se informa que se ha eliminado el término *"aproximadamente"* del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las sugerencias del examinador.

**5.4** El examinador ha indicado *"Las reivindicaciones 1-3, 7, 8, 11, 12, 15, 19, 24-26, 30, 36-38, 42-44, 48-50, 54, 55, 84 no son concisas puesto que menciona los siguientes términos: "vehículo polimérico" (Reiv. 1-3), "tensioactivo", "agente deslizante", "tampón" (Reiv. 19), "relleno" (Reiv. 24-26, 42-44), "desintegrante" (Reiv. 30-32, 42-44, 48-50), "lubricante" (Reiv. 36-38, 42-44, 54, 55), "fármacos autoemulsionantes" (Reiv. 84), "fármacos auto-microemulsificantes" (Reiv. 84), "fármacos auto-nano-nanoemulsionante" (Reiv. 84)"*. En este respecto, se informa que se han definido los términos *"relleno", "desintegrante" y "lubricante"*, de acuerdo con lo divulgado en las antiguas reivindicaciones dependientes, y así superar las objeciones del examinador y dar claridad a la materia a proteger.

**5.5** El examinador indicó *"Las reivindicaciones 66, 73, 77, no son claras porque hacen referencia a Opadry AMB II Beige que es una marca registrada que no define el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión"*. En este respecto, se informa que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por tanto, se supera dicha objeción.

**5.6** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye seis (6) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

## 6. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 84 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US2015/018335 (D1) y US2010/0015225 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador**, y de acuerdo con los argumentos presentados a continuación:

### Datos Complementarios

En el Anexo 1 se describe un resumen de un estudio de estabilidad de las cápsulas (2 mg de Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1) utilizado en el **ejemplo 3**. Como se ve en el cuadro del Anexo 1, el ensayo de estabilidad se

lleva a cabo durante 45 meses con los criterios de aceptación que se muestran en la segunda columna. A partir de los datos proporcionados, queda claro que las cápsulas de 2 mg del **ejemplo 3** pasan todos los criterios de aceptación, es decir, i) el ensayo (%p/p) de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 está entre 90-110%; ii) las impurezas individuales están por debajo de no más del 0,5% iii) y no más del 3% de las impurezas totales, etc. Por tanto, la formulación del ejemplo 3 es útil como formulación comercial desde el punto de vista de la estabilidad.

El Anexo 2 y el Anexo 3 muestran un experimento similar para las cápsulas utilizadas en el **ejemplo 3**, en el que las cápsulas son cápsulas de 10 y 50 mg respectivamente. Ambas cápsulas (10 mg y 50 mg) pasan todos los criterios de aceptación enumerados en la tabla del Anexo 2 y el Anexo 3.

En conclusión, los datos proporcionados muestran que la formulación del **ejemplo 3** es sorprendentemente estable en un intervalo de dosis y útil en un entorno clínico y comercial desde el punto de vista de la estabilidad.

La sorprendente estabilidad del **ejemplo 3** se hace más evidente cuando se examinan los datos del Anexo 4. El Anexo 4 incluye datos que muestran un estudio de estabilidad de los ejemplos 1 y 2 de la solicitud de patente. En la tabla de disolución que se muestra en el Anexo 4, está claro que la disolución de los comprimidos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 disminuyó tras el almacenamiento de estabilidad haciéndolos inutilizables para uso clínico y comercial desde el punto de vista de la estabilidad.

Además, el solicitante también proporciona el Anexo 5 y el Anexo 6, que es un resumen del estudio de estabilidad para el comprimido de 2 mg que se muestra en el ejemplo 4.

Como se muestra en el Anexo 1, Anexo 2 y Anexo 3, la tabla del Anexo 5 y el Anexo 6 contienen (en la segunda columna) especificaciones/criterios de aceptación para la prueba de estabilidad. Al contrario de lo que se mostró en el ejemplo 3 (2 mg, 10 mg y 50 mg), los resultados para la tableta en el ejemplo 4 muestran que la tableta falla en casi todas las especificaciones. Más

detalladamente, el ensayo (%p/p) de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil)bencil)piperazina-1 no falló, pero tenía una tendencia a la baja, lo que probablemente habría conducido a una falla en el ensayo (%p/p) si el estudio de estabilidad se continuara durante más de 9 meses. Sin embargo, criterios como las impurezas individuales, las impurezas totales fallaron después de solo 2 meses y 6 meses respectivamente, por lo que la formulación no es adecuada para uso clínico y comercial desde el punto de vista de la estabilidad.

En conclusión, la formulación del **ejemplo 3** es la única formulación que contiene Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1) que es lo suficientemente estable como para usarse en un entorno comercial o clínico, lo cual es **sorprendente**.

#### D1

A partir de D1, las diferencias entre la presente invención y D1 son la combinación específica y las cantidades de los excipientes usados.

El efecto técnico de la diferencia es una alta estabilidad durante al menos 45 meses.

El problema técnico objetivo se puede formular como, cómo proporcionar una formulación de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil)bencil)piperazina-1 con alta estabilidad.

Como D1 no proporciona ninguna enseñanza o motivación sobre cómo suministrar una formulación con alta estabilidad, sólo se puede ver en retrospectiva que el experto en la materia llegaría a la presente invención a partir de D1.

Además, el experto en la materia sólo llevaría a cabo un trabajo de rutina o experimentación si tiene una expectativa razonable de éxito de alguna mejora o ventaja, lo que se desprende claramente de los datos proporcionados, pero no

es el caso de este ejemplo. Por tanto, no se puede llegar a la presente invención mediante el uso de trabajo rutinario y experimentación.

En conclusión, la nueva reivindicación 1 implica una actividad inventiva a la luz de D1.

### D1+D2

El experto en la materia que se enfrenta al problema anterior no se verá incitado a mirar D2, porque D2 solo se refiere a la formulación de (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilo)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-ácido enoico N-[(R)-epsilon-caprolactama-3-il]-amida (abreviatura Cpd 2) o una sal del mismo y no está relacionada con la preparación de formulaciones estables de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil)bencil)piperazina-1.

Incluso si el experto en la materia observara D2, aprendería que la composición consta de cpd 2 y un portador. Ninguno de los ejemplos en D2 describe todos los elementos reclamados en la reivindicación 1 o enseña el efecto sorprendente relacionado con los mismos. Por tanto, sólo se puede ver en retrospectiva que el experto en la materia proporcionaría una formulación estable de la reivindicación 1 a la luz de D1 + D2 sin ninguna expectativa razonable, como puede verse a partir de los datos proporcionados.

En cuanto a D1, el experto en la materia sólo llevaría a cabo el trabajo de rutina o la experimentación de D2 si tiene una expectativa razonable de éxito de alguna mejora o ventaja, lo que se desprende claramente de los datos proporcionados, pero no es el caso de este ejemplo. Por tanto, no se puede llegar a la invención mediante el uso de trabajo rutinario y experimentación.

En conclusión, la nueva reivindicación 1 es novedosa e inventiva.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas como se describe en la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 6, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

## **7. Conclusión**

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

## **8. Anexos**

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.
- Anexo 1 – Datos de estabilidad para cápsulas de 2 mg del ejemplo 3.
- Anexo 2 – Datos de estabilidad para cápsulas de 10 mg del ejemplo 3.
- Anexo 3 – Datos de estabilidad para cápsulas de 50 mg del ejemplo 3.
- Anexo 4 – Datos de disolución del ejemplo 1 y 2, 10 mg.
- Anexo 5 – Datos de estabilidad para tabletas del ejemplo 4, 2 mg parte 1.
- Anexo 6 – Datos de estabilidad para tabletas del ejemplo 4, 2 mg parte 2.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



**CAROLINA DAZA MONTALVO**

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

### **REIVINDICACIONES MODIFICADAS**

1. Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De 1 mg a 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) De 50 mg a 175 mg de celulosa microcristalina;

(c) De 6 mg a 15 mg de croscarmelosa sódica; y

(d) De 0.5 mg a 2.5 mg de estearato de magnesio.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una sal de clorhidrato.

3. La formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) 2.1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato;

(b) 156 mg de celulosa microcristalina;

(c) 10 mg de croscarmelosa de sodio; y

(d) 1.7 mg de estearato de magnesio.

4. La formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- (a) 10.7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato;
- (b) 147 mg de celulosa microcristalina;
- (c) 10.2 mg de croscarmelosa sódica; y
- (d) 1.7 mg de estearato de magnesio.

5. La formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- (a) 53.6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato;
- (b) 104 mg de celulosa microcristalina;
- (c) 10 mg de croscarmelosa de sodio; y
- (d) 1.7 mg de estearato de magnesio.

6. La formulación farmacéutica de una o cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la forma de dosificación sólida es una cápsula.

## Annex 1

Summary of Stability Data for Capsules of example 3, 2 mg, 25°C/60% RH, Bottles

| Test                               | Acceptance Criteria                                                            | Initial      |            |             |                  | 33 months     |            |             |                  | 45 months     |            |             |                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-------------|------------------|---------------|------------|-------------|------------------|---------------|------------|-------------|------------------|
| Appearance                         | Size 2 orange opaque hard gelatin capsule containing white to off-white powder | Conforms     |            |             |                  | Conforms      |            |             |                  | Conforms      |            |             |                  |
| Assay <sup>a</sup><br>(w/w%)       | 90 to 110%                                                                     | 97.6<br>97.7 |            |             |                  | 99.4<br>100.2 |            |             |                  | 102.9<br>99.7 |            |             |                  |
| Impurities<br>(% area)             | Individual unspecified impurities ≤ 0.5%;<br>Reporting limit ≥ 0.05%           |              |            |             |                  |               |            |             |                  |               |            |             |                  |
| RRT 0.14                           |                                                                                | ND           |            |             |                  | ND            |            |             |                  | ND            |            |             |                  |
| RRT 0.19 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND           |            |             |                  | ND            |            |             |                  | ND            |            |             |                  |
| RRT 0.50 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND           |            |             |                  | 0.3           |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  |
| Total Impurities                   | NMT 3.0%                                                                       | ND           |            |             |                  | 0.3           |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  |
| Dissolution<br>(Q, % label claim)  | Q = 70% at 60 min.<br>(% label claim)                                          | <u>Min</u>   | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>    | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>    | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> |
| 15 minutes                         |                                                                                | 69           | 80         | 75          | 5.6              | 62            | 80         | 74          | 9.0              | 71            | 82         | 77          | 5.1              |
| 30 minutes                         |                                                                                | 77           | 88         | 83          | 5.2              | 72            | 92         | 85          | 8.9              | 78            | 93         | 87          | 6.2              |
| 45 minutes                         |                                                                                | 82           | 91         | 87          | 4.3              | 75            | 95         | 89          | 9.1              | 82            | 95         | 90          | 5.0              |
| 60 minutes                         |                                                                                | 84           | 94         | 90          | 4.6              | 77            | 96         | 91          | 8.6              | 84            | 97         | 92          | 4.8              |
| 75 minutes                         |                                                                                | 94           | 102        | 97          | 3.1              | 83            | 101        | 95          | 6.8              | 89            | 102        | 97          | 4.8              |
| Moisture<br>(% w/w)                | Report                                                                         | 5.1          |            |             |                  | 5.6           |            |             |                  | 5.5           |            |             |                  |
| Microbial Limits                   |                                                                                |              |            |             |                  |               |            |             |                  |               |            |             |                  |
| TAMC                               | ≤ 1000 CFU/g                                                                   | < 10         |            |             |                  | < 10          |            |             |                  | < 10          |            |             |                  |
| TYMC                               | ≤ 100 CFU/g                                                                    | < 10         |            |             |                  | < 10          |            |             |                  | < 10          |            |             |                  |
| Absence of <i>Escherichia coli</i> | Absent                                                                         | Absent       |            |             |                  | Absent        |            |             |                  | Absent        |            |             |                  |

Note: Shaded area indicates future time points.

CFU = colony forming units; ct = count; HDPE = high density polyethylene; Mfg = manufacturer; min = minute; ND = none detected; No. = number; NR = not reported; NRP = not required by protocol; RRT = relative retention time; w/w = weight/weight; TAMC = Total Aerobic Microbial Count; TYMC = Total Yeast and Mold Count.

<sup>a</sup> Assay as free base.

- <sup>b</sup> Test result invalidated per Out of Specification Report S3642. Corrective action required the use of LCMS grade acetonitrile in the analytical method and analyses from the 4-month time point on utilized the revised method.
- <sup>c</sup> Test result from a 4-month sample per Laboratory Report 1243852.
- <sup>d</sup> RRT 0.19 and 0.50 are considered to be impurities associated with the grade of acetonitrile used in the method and if the sample solution is not protected from light.

## Annex 2

Summary of Stability Data for Capsules of example 3, 10 mg, 25°C/60%RH, Bottles

| Test                               | Acceptance Criteria                                                            | Initial        |            |             |                  | 33 months     |            |             |                  | 45 months     |            |             |                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|-------------|------------------|---------------|------------|-------------|------------------|---------------|------------|-------------|------------------|
| Appearance                         | Size 2 orange opaque hard gelatin capsule containing white to off-white powder | Conforms       |            |             |                  | Conforms      |            |             |                  | Conforms      |            |             |                  |
| Assay <sup>a</sup><br>(w/w%)       | 90 to 110%                                                                     | 102.6<br>100.8 |            |             |                  | 99.1<br>102.7 |            |             |                  | 102.5<br>98.9 |            |             |                  |
| Impurities<br>(% area)             | Individual unspecified impurities ≤ 0.5%;<br>Reporting limit ≥ 0.05%           |                |            |             |                  |               |            |             |                  |               |            |             |                  |
| RRT 0.14                           |                                                                                | ND             |            |             |                  | ND            |            |             |                  | ND            |            |             |                  |
| RRT 0.19 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND             |            |             |                  | ND            |            |             |                  | ND            |            |             |                  |
| RRT 0.50 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND             |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  |
| Total Impurities                   | NMT 3.0%                                                                       | ND             |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  | 0.2           |            |             |                  |
| Dissolution<br>(Q, % label claim)  | Q = 70% at 60 min.<br>(% label claim)                                          | <u>Min</u>     | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>    | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>    | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> |
| 15 minutes                         |                                                                                | 72             | 82         | 76          | 4.7              | 69            | 83         | 76          | 7.8              | 76            | 84         | 80          | 4.3              |
| 30 minutes                         |                                                                                | 77             | 88         | 83          | 5.0              | 77            | 95         | 85          | 8.4              | 84            | 95         | 89          | 4.4              |
| 45 minutes                         |                                                                                | 80             | 92         | 87          | 5.0              | 81            | 99         | 88          | 8.1              | 88            | 99         | 93          | 3.9              |
| 60 minutes                         |                                                                                | 81             | 94         | 89          | 5.1              | 84            | 101        | 91          | 7.2              | 91            | 101        | 95          | 3.6              |
| 75 minutes                         |                                                                                | 95             | 103        | 98          | 3.2              | 91            | 103        | 99          | 4.6              | 96            | 103        | 100         | 2.6              |
| Moisture<br>(% w/w)                | Report                                                                         | 4.8            |            |             |                  | 5.4           |            |             |                  | 5.4           |            |             |                  |
| Microbial Limits                   |                                                                                |                |            |             |                  |               |            |             |                  |               |            |             |                  |
| TAMC                               | ≤ 1000 CFU/g                                                                   | < 10           |            |             |                  | < 10          |            |             |                  | < 10          |            |             |                  |
| TYMC                               | ≤ 100 CFU/g                                                                    | < 10           |            |             |                  | < 10          |            |             |                  | < 10          |            |             |                  |
| Absence of <i>Escherichia coli</i> | Absent                                                                         | Absent         |            |             |                  | Absent        |            |             |                  | Absent        |            |             |                  |

## Annex 3

Summary of Stability Data for Capsules of example 3, 50 mg, 25°C/60%RH, Bottles

| Test                               | Acceptance Criteria                                                            | Initial      |            |             |                  | 33 months      |            |             |                  | 45 months    |            |             |                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-------------|------------------|----------------|------------|-------------|------------------|--------------|------------|-------------|------------------|
| Appearance                         | Size 2 orange opaque hard gelatin capsule containing white to off-white powder | Conforms     |            |             |                  | Conforms       |            |             |                  | Conforms     |            |             |                  |
| Assay <sup>a</sup><br>(w/w%)       | 90 to 110%                                                                     | 98.2<br>99.1 |            |             |                  | 100.3<br>100.5 |            |             |                  | 99.6<br>98.0 |            |             |                  |
| Impurities<br>(% area)             | Individual unspecified impurities ≤ 0.5%;<br>Reporting limit ≥ 0.05%           |              |            |             |                  |                |            |             |                  |              |            |             |                  |
| RRT 0.14                           |                                                                                | ND           |            |             |                  | NR             |            |             |                  | NR           |            |             |                  |
| RRT 0.19 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND           |            |             |                  | ND             |            |             |                  | ND           |            |             |                  |
| RRT 0.50 <sup>d</sup>              |                                                                                | ND           |            |             |                  | 0.2            |            |             |                  | 0.1          |            |             |                  |
| Total Impurities                   | NMT 3.0%                                                                       | ND           |            |             |                  | 0.2            |            |             |                  | 0.1          |            |             |                  |
| Dissolution<br>(Q, % label claim)  | Q = 70% at 60 min.<br>(% label claim)                                          | <u>Min</u>   | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>     | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> | <u>Min</u>   | <u>Max</u> | <u>Mean</u> | <u>%<br/>RSD</u> |
| 15 minutes                         |                                                                                | 79           | 90         | 84          | 4.8              | 77             | 85         | 81          | 3.5              | 67           | 89         | 81          | 9.6              |
| 30 minutes                         |                                                                                | 86           | 99         | 92          | 4.9              | 84             | 93         | 87          | 4.1              | 78           | 96         | 88          | 7.4              |
| 45 minutes                         |                                                                                | 88           | 102        | 95          | 5.3              | 87             | 96         | 90          | 3.5              | 83           | 100        | 92          | 6.7              |
| 60 minutes                         |                                                                                | 90           | 102        | 97          | 4.7              | 89             | 98         | 92          | 3.5              | 85           | 102        | 95          | 6.8              |
| 75 minutes                         |                                                                                | 97           | 108        | 102         | 3.6              | 92             | 102        | 95          | 3.7              | 93           | 104        | 99          | 4.7              |
| Moisture<br>(% w/w)                | Report                                                                         | 3.7          |            |             |                  | 4.2            |            |             |                  | 4.1          |            |             |                  |
| Microbial Limits                   |                                                                                |              |            |             |                  |                |            |             |                  |              |            |             |                  |
| TAMC                               | ≤ 1000 CFU/g                                                                   | < 10         |            |             |                  | < 10           |            |             |                  | < 10         |            |             |                  |
| TYMC                               | ≤ 100 CFU/g                                                                    | < 10         |            |             |                  | < 10           |            |             |                  | < 10         |            |             |                  |
| Absence of <i>Escherichia coli</i> | Absent                                                                         | Absent       |            |             |                  | Absent         |            |             |                  | Absent       |            |             |                  |

## Annex 4

Tablets Example 1 and Example 2 were stored at 40°C/75% RH in induction sealed 50cc HDPE bottles (30 tablets in a bottle) with adsorbent (5g silica gel sachet) for 3 months. Samples were withdrawn at 1, 2 and 3 months and tested for dissolution. Results are provided in Table below

*Dissolution stability data in pH 4.5/0.5% Tween 80*

| <b>Formulation</b> | <b>Storage Time</b> | <b>% Released</b> |               |               |               |               |
|--------------------|---------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                    |                     | <b>5 min</b>      | <b>15 min</b> | <b>30 min</b> | <b>45 min</b> | <b>60 min</b> |
| Example 1          | 0                   | 93                | 101           | 103           | 106           | 105           |
|                    | 1 Mo                | 81                | 95            | 97            | 102           | 102           |
|                    | 2 Mo                | 85                | 85            | 88            | 85            | 91            |
|                    | 3 Mo                | 61                | 60            | 81            | 82            | 85            |
| Example 2          | 0                   | 95                | 98            | 100           | 103           | 100           |
|                    | 1 Mo                | 96                | 99            | 96            | 104           | 99            |
|                    | 2 Mo                | 86                | 97            | 94            | 96            | 94            |
|                    | 3 Mo                | 63                | 75            | 84            | 92            | 93            |

## Annex 5 (1/2)

Stability study 25°C/60% RH, 2 mg tablet, of example 4

| Attribute                         | Specifications                           | Time (Months) / Pull Date / Test Date (mm/dd/yy)                                  |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                          |                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                   |                                          | Initial                                                                           | 1                                                                                                                               | 2 <sup>2</sup>                                                                                                                                                 | 3 <sup>2</sup>                                                                                                                                                 | 6 <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                               | 9 <sup>2</sup>                                                                                                                                                                | 12                       | 18                       |
| Appearance                        | Light brown to brown oval striped tablet | Pull Date: N/A<br>Test Date: 24/28/17                                             | Pull Date: 05/02/17<br>Test Date: 06/09/17                                                                                      | Pull Date: 07/05/17<br>Test Date: 07/14/17                                                                                                                     | Pull Date: 08/02/17<br>Test Date: 08/07/17                                                                                                                     | Pull Date: 11/02/17<br>Test Date: 11/13/17                                                                                                                                                                   | Pull Date: 02/01/18<br>Test Date: 02/23/18                                                                                                                                    | Pull Date:<br>Test Date: | Pull Date:<br>Test Date: |
| Assay                             | 90.0% - 110.0% of label claim            | Conforms                                                                          | Conforms                                                                                                                        | Conforms                                                                                                                                                       | Conforms                                                                                                                                                       | Conforms                                                                                                                                                                                                     | Conforms                                                                                                                                                                      |                          |                          |
|                                   |                                          | 98.1%                                                                             | 95.9%                                                                                                                           | 91.0%                                                                                                                                                          | 90.1% <sup>3</sup>                                                                                                                                             | 87.5% <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                           | 86.3% <sup>3</sup>                                                                                                                                                            |                          |                          |
| Individual Unspecified Impurities | NMT 0.5%                                 | 0.4%, RRT 0.35<br>0.3%, RRT 0.38 <sup>1</sup><br>0.2%, RRT 0.48<br>0.4%, RRT 0.67 | 0.4%, RRT 0.30<br>0.4%, RRT 0.35<br>0.3%, RRT 0.38<br>0.2%, RRT 0.46<br>0.4%, RRT 0.67<br>Below POL, RRT 0.96<br>0.1%, RRT 0.99 | 0.7%, RRT 0.29<br>0.4%, RRT 0.34<br>0.3%, RRT 0.38<br>0.3%, RRT 0.48<br>0.1%, RRT 0.68<br>0.4%, RRT 0.67<br>0.1%, RRT 0.61<br>0.1%, RRT 0.96<br>0.1%, RRT 0.99 | 0.9%, RRT 0.29<br>0.4%, RRT 0.35<br>0.3%, RRT 0.38<br>0.3%, RRT 0.48<br>0.1%, RRT 0.68<br>0.4%, RRT 0.67<br>0.1%, RRT 0.61<br>0.1%, RRT 0.96<br>0.1%, RRT 0.99 | 1.1%, RRT 0.30<br>0.4%, RRT 0.35<br>0.4%, RRT 0.37<br>0.3%, RRT 0.47<br>0.1%, RRT 0.48<br>0.1%, RRT 0.63<br>0.4%, RRT 0.67<br>Below POL, RRT 0.89<br>0.1%, RRT 0.61<br>0.1%, RRT 0.96<br>Below POL, RRT 1.05 | 0.4%, RRT 0.37<br>1.3%, RRT 0.29<br>0.6%, RRT 0.35<br>0.3%, RRT 0.47<br>0.4%, RRT 0.67<br>0.1%, RRT 0.96<br>0.1%, RRT 0.89<br>0.1%, RRT 0.57<br>0.1%, RRT 0.99<br>No RRT 1.05 |                          |                          |
| Total impurities                  | NMT 3.0%                                 | 1.3%                                                                              | 1.9%                                                                                                                            | 2.4%                                                                                                                                                           | 2.7%                                                                                                                                                           | 3.0%                                                                                                                                                                                                         | 3.5%                                                                                                                                                                          |                          |                          |
| Dissolution 5 minutes             | Report Result                            | 88, 89, 85, 88, 85, 85%                                                           | 84, 87, 84, 86, 84, 82, 86<br>85, 84, 84, 84, 86%                                                                               | 81, 86, 84, 85, 83, 84, 84,<br>81, 80, 84, 84, 83%                                                                                                             | 81, 83, 83, 83, 85, 82,<br>87, 83, 83, 85, 86, 86%                                                                                                             | 79, 75, 74, 55, 62, 75%                                                                                                                                                                                      | 77, 77, 75, 76, 75, 75%                                                                                                                                                       |                          |                          |
|                                   | Min%                                     | 85%                                                                               | 82%                                                                                                                             | 80%                                                                                                                                                            | 81%                                                                                                                                                            | 55%                                                                                                                                                                                                          | 75%                                                                                                                                                                           |                          |                          |
|                                   | Max%                                     | 89%                                                                               | 87%                                                                                                                             | 86%                                                                                                                                                            | 87%                                                                                                                                                            | 79%                                                                                                                                                                                                          | 78%                                                                                                                                                                           |                          |                          |
|                                   | Mean%                                    | 87%                                                                               | 85%                                                                                                                             | 83%                                                                                                                                                            | 84%                                                                                                                                                            | 70%                                                                                                                                                                                                          | 76%                                                                                                                                                                           |                          |                          |
| Dissolution 15 minutes            | Report Result                            | 86, 89, 84, 89, 88, 87%                                                           | 85, 86, 83, 85, 83, 83,<br>85, 86, 83, 83, 84, 87%                                                                              | 81, 86, 84, 85, 83, 84, 84,<br>87, 81, 86, 83, 84%                                                                                                             | 80, 82, 83, 84, 83, 82,<br>89, 83, 86, 85, 87, 87%                                                                                                             | 76, 75, 77, 71, 74, 75%                                                                                                                                                                                      | 78, 77, 75, 80, 76, 75%                                                                                                                                                       |                          |                          |
|                                   | Min%                                     | 84%                                                                               | 83%                                                                                                                             | 81%                                                                                                                                                            | 80%                                                                                                                                                            | 71%                                                                                                                                                                                                          | 75%                                                                                                                                                                           |                          |                          |
|                                   | Max%                                     | 89%                                                                               | 88%                                                                                                                             | 86%                                                                                                                                                            | 89%                                                                                                                                                            | 77%                                                                                                                                                                                                          | 80%                                                                                                                                                                           |                          |                          |
|                                   | Mean%                                    | 87%                                                                               | 85%                                                                                                                             | 84%                                                                                                                                                            | 84%                                                                                                                                                            | 75%                                                                                                                                                                                                          | 77%                                                                                                                                                                           |                          |                          |

Abbreviations, Conventions, and Footnotes

Grayed areas denote future test points. NMT means not more than. NL T means not less than. ND means not detected.

## Annex 6 (2/2)

Stability study 25°C/60% RH, 2 mg tablet, of example 4

| Attribute              | Specifications                                       | Time (Months) / Pull Date/Test Date (m/m/yyyy)    |                                                                |                                                               |                                                               |                                                               |                                                               |                                              |                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                        |                                                      | Initial<br>Pull Date: N/A<br>Test Date: 24/2/2017 | 1 <sup>st</sup><br>Pull Date: 06/2/2017<br>Test Date: 06/09/17 | 2 <sup>nd</sup><br>Pull Date: 07/05/17<br>Test Date: 07/14/17 | 3 <sup>rd</sup><br>Pull Date: 08/02/17<br>Test Date: 08/07/17 | 6 <sup>th</sup><br>Pull Date: 11/02/17<br>Test Date: 11/13/17 | 9 <sup>th</sup><br>Pull Date: 20/01/18<br>Test Date: 20/23/18 | 12 <sup>th</sup><br>Pull Date:<br>Test Date: | 18 <sup>th</sup><br>Pull Date:<br>Test Date: |
| Dissolution 30 minutes | Report Result                                        | 90, 90, 86, 91, 88, 89%                           | 86, 88, 83, 85, 82, 81, 88, 87, 88, 84, 85, 87%                | 91, 87, 84, 86, 84, 85, 84, 81, 80, 85, 84, 84%               | 81, 83, 83, 81, 86, 82, 87, 83, 85, 86, 87, 87%               | 78, 76, 78, 75, 74, 75%                                       | 79, 77, 76, 78, 75, 75%                                       |                                              |                                              |
|                        | Min%                                                 | 85%                                               | 81%                                                            | 80%                                                           | 81%                                                           | 74%                                                           | 75%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Max%                                                 | 91%                                               | 89%                                                            | 87%                                                           | 87%                                                           | 78%                                                           | 75%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Mean%                                                | 86%                                               | 85%                                                            | 84%                                                           | 84%                                                           | 75%                                                           | 77%                                                           |                                              |                                              |
| Dissolution 45 minutes | NLT 80%                                              | 89, 90, 86, 89, 88, 90%                           | 85, 87, 83, 85, 83, 82, 90, 87, 88, 85, 86, 89%                | 82, 87, 85, 86, 84, 85, 84, 79, 80, 85, 84, 85%               | 82, 83, 84, 85, 83, 83, 83, 87, 87, 87, 88%                   | 79, 75, 81, 77, 78, 76% <sup>4</sup>                          | 76, 77, 75, 78, 77, 77% <sup>4</sup>                          |                                              |                                              |
|                        | Min%                                                 | 86%                                               | 82%                                                            | 79%                                                           | 82%                                                           | 75%                                                           | 76%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Max%                                                 | 90%                                               | 90%                                                            | 87%                                                           | 89%                                                           | 81%                                                           | 75%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Mean%                                                | 86%                                               | 86%                                                            | 84%                                                           | 85%                                                           | 77%                                                           | 77%                                                           |                                              |                                              |
| Dissolution 60 minutes | Report Result                                        | 89, 90, 85, 90, 89, 87%                           | 86, 88, 84, 89, 84, 83, 90, 87, 89, 85, 86, 89%                | 82, 88, 86, 86, 83, 85, 83, 80, 81, 84, 84, 83%               | 81, 83, 84, 85, 85, 83, 84, 86, 86, 88, 89%                   | 80, 77, 81, 78, 78, 76%                                       | 79, 78, 77, 80, 77, 77%                                       |                                              |                                              |
|                        | Min%                                                 | 84%                                               | 83%                                                            | 80%                                                           | 81%                                                           | 77%                                                           | 77%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Max%                                                 | 90%                                               | 90%                                                            | 88%                                                           | 89%                                                           | 81%                                                           | 80%                                                           |                                              |                                              |
|                        | Mean%                                                | 86%                                               | 86%                                                            | 84%                                                           | 85%                                                           | 79%                                                           | 78%                                                           |                                              |                                              |
| Moisture by KF         | Report Result %                                      | 3.81%                                             | 2.39%                                                          | 3.46%                                                         | 3.51%                                                         | 2.20%                                                         | 2.44%                                                         |                                              |                                              |
|                        | Total Aerobic Microbial Count (TAMC): ≤ 1000 cfu/g   | <10 cfu/gram                                      | Do Not Test                                                    | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   |                                              |                                              |
| Microbiological Limits | Total Combined Yeasts and Molds (TYMCM): ≤ 100 cfu/g | < 10 cfu/gram                                     | Do Not Test                                                    | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   |                                              |                                              |
|                        | Escherichia Coli: Absent in 1g                       | Negative                                          | Do Not Test                                                    | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   | Do Not Test                                                   |                                              |                                              |



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado:** NC2019/0005070  
**Recibo:** 20-84009  
**Fecha:** 19/10/2020

**CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**  
**CC:** 66.783.790  
**Pago PSE No:** 456108  
**CUS:** 775860963

Patente PCT

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE CARBOXILATO 1, 1, 1, 3, 3, 3-HEXAFLUOROPROPAN-2-IL) -4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL) BENCIL) PIPERAZINA-1

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                        | Cant. | Val. Unit. | Subtotal   |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|
| 1     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 167,000 | \$ 167,000 |
| TOTAL |             |                                                                            |       |            | \$ 167,000 |