

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152537- -00005-0000

Fecha: 2013-03-06 11:56:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Evento : 378
Actuación : 444

Referencia
Asunto

Expediente No. 10.152,537
Solicitud de patente para:
**FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS
COMPRENDIENDO DIMALEATO DE 4-[(3-CLORO-4-
FLUOROFENIL)AMINO]-6-[[4-(N,N-DIMETILAMINO)-I-OXO-2-
BUTEN-L-IL]AMINO]-7-((S)-TETRAHIDROFURAN-3 -ILOXI)-
QUINAZOLINA Y EL MÉTODO PARA PRODUCIRLO
BOEHRINGER – INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud 3 de diciembre de 2010

Solicitante
Fecha de solicitud

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **19692** notificado por fijación en lista de 11 de septiembre de 2012. Mediante memorial del 24 de enero de 2013 se solicitó un plazo de treinta días para atender dicho oficio.
2. Mediante oficio No. **19692** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Excepción a la patentabilidad**

Según el señor Examinador, el objeto de las reivindicaciones 14 y 16, referente a métodos de tratamiento, no es patentable según el artículo 20 de la decisión 486, literal (d). En el nuevo capítulo reivindicatorio adjuntado al presente memorial se han eliminado las reivindicaciones 14 y 16; luego, estas objeciones han sido superadas.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A.: (1-305) 675 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

2.2. Reivindicaciones relativas a un uso o un segundo uso

Según el señor Examinador, el uso de la reivindicación 13 no es patentable, según el artículo 14 de la Decisión 486. En el nuevo capítulo reivindicatorio adjuntado al presente memorial se ha eliminado la reivindicación 13, por lo que esta objeción queda superada.

2.3. Título

El examinador considera que el título original es muy general y no define el objeto de la solicitud. Mediante el presente memorial nos permitimos cambiar el título de la invención de la siguiente manera:

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS COMPRENDIENDO DIMALEATO DE 4-[(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)AMINO]-6-[[4-(N,N-DIMETILAMINO)-1-OXO-2-BUTEN-1-IL]AMINO]-7-[(S)-TETRAHIDROFURAN-3 -ILOXI]-QUINAZOLINA Y EL MÉTODO PARA PRODUCIRLO.

Por lo anterior se considera superada la objeción.

2.4. Claridad en las reivindicaciones

De acuerdo al Señor Examinador, la reivindicación 1 no es concisa y el capítulo reivindicatorio no es claro. Así mismo, afirma el examinador que en el capítulo reivindicatorio se habían introducido resultados a alcanzar. Las reivindicaciones 17 a 28 fueron objetadas por falta de claridad al usar los términos "producto intermedio" y "mezcla intermedia o final". Asimismo, el examinador determinó que las reivindicaciones 29 a 31 no eran claras por no definir el método mediante etapas o condiciones específicas.

Con el nuevo capítulo reivindicatorio quedan obviadas todas las objeciones contra las reivindicaciones originales 1 a 16, 20, 21, 23, 24, 25 y 28. Solicitamos al señor

Examinador tomar nota que la nueva reivindicación 1 se basa ahora en un método original, que estaba antes en la reivindicación 29, pero que ahora describe en detalle los pasos y parámetros relevantes para producir el producto intermedio compactado de dimaleato de BIBW 2992. Obsérvese, además, que ahora usamos el nombre químico de BIBW 2992 en las reivindicaciones independientes, complementado con el código del compuesto BIBW 2992 en paréntesis. En las reivindicaciones dependientes usamos normalmente solo el código del compuesto por el bien de la concisión, puesto que ya ha sido aclarado.

Las reivindicaciones 2 a 4 están dirigidas al producto intermedio compactado que se prepara mediante el método de la reivindicación 1 y se define por su composición en la reivindicación 2, por su distribución de tamaño de partícula en la reivindicación 3 y densidad de vertido en la reivindicación 4.

Las reivindicaciones 5 a 8 están dirigidas a un comprimido lista para ser ingerida, que se prepara a partir del producto intermedio de las reivindicaciones 2 a 4, que se define además por su composición.

Fueron eliminadas todas las reivindicaciones originales dirigidas a las mezclas intermedias o finales.

2.5. Unidad de invención

El Señor Examinador estableció que la solicitud no cumplía con el requisito de unidad de invención porque incluía 3 grupos inventivos: 1- forma de dosificación farmacéutica de BIBW 2992 MA₂ (reivindicaciones 1 a 13 y 15); 2- (sugerido en D1) producto intermedio compactado que comprende BIBW MA₂ en forma de polvo obtenible mediante etapa de compactación, la mezcla intermedia y final, y formulaciones orales preparadas a partir del producto intermedio (reivindicaciones 17 – 28); 3- (sugerido en D1) método para producir el producto intermedio compactado de BIBW MA₂ que comprende una etapa de compactación por rodillos (reivindicaciones 29 a 31).

Como ya se indicó en el numeral 2.4 del presente memorial, en el capítulo reivindicatorio se dejaron solo las ocho reivindicaciones dirigidas al producto intermedio compactado de BIBW MA₂, al método para obtenerlo y a las composiciones que contienen tal producto. El concepto común inventivo reside en el novedoso e inventivo método de producción de BIBW MA₂. Este concepto común inventivo corresponde a lo determinado por el mismo Examinador que estableció el tercero grupo inventivo en las reivindicaciones 29-31.

Respecto de la afirmación del examinador sobre la falta de unidad de invención a posteriori véase más adelante el numeral 2.7 del presente memorial sobre el nivel inventivo de la presente invención.

2.6. **Análisis de novedad**

El señor examinador había afirmado que el objeto de la reivindicación 1 no era nuevo frente al documento D1 (W02007054550). La reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de la misma fueron eliminadas; por lo tanto, la objeción por novedad ha sido superada.

2.7. **Análisis de nivel inventivo**

El Examinador refiere que los documentos D1 y D2 se consideran el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 15.

El Señor Examinador refiere que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15, y los comprimidos de liberación inmediata de D1 consiste en la cantidad del principio activo 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N, N-dimetilamino)-1-oxo-buten-1-il]amino]-7-((S)tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina dimaleato (BIBW 2992 MA₂), en particular dosis de entre 1 y 160 mg; y que la diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 15 y el compuesto de D2 consiste en la forma farmacéutica en la que se encuentra el principio activo 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-

6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-buten-1-il]amino]-7-((S)tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina dimaleato (BIBW 2992). Según el examinador "esta diferencia (las diferentes dosis en las que se encuentra el principio activo 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N, N-dimetilamino)-1-oxo-buten-1-il]amino]-7-((S)tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina dimaleato) no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las formas de dosificación farmacéutica reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las composiciones del estado de la técnica cercano."

Según lo expresado por el Señor Examinador, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿"cómo modificar las cantidades de principio activo 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N, N-dimetilamino)-1-oxo-buten-1-il]amino]-7-((S)tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina dimaleato, particularmente para que tal principio activo se encuentre en cantidades dentro del rango de 1 y 160 mg"? Afirma el examinador que "sin embargo, tal modificación en la forma de dosificación farmacéutica ya se encontraba divulgada en el documento 02 que se refiere particularmente a -[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N, N-dimetilamino)-1-oxo-buten-1-il]amino]-7-((S)tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina dimaleato (BIBW 2992) en cantidades que varían desde 5 mg, hasta 100 mg (D2:ver folios 137 y 138, página 81 y 82, tabla 2)", para concluir que "la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría esta característica de D2 en las composiciones de D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación 15 de la solicitud".

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.7.1. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Como ya se ha indicado en el presente memorial, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual la primera reivindicación se refiere a un novedoso método para producir un producto intermedio de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina dimaleato, BIBW 2992 MA₂, en forma de polvo.

La característica clave que sustenta simultáneamente el nivel inventivo y proporciona el concepto común inventivo y unifica la invención definida en tres categorías de reivindicación de método para producir un producto intermedio compacto, el producto intermedio compacto y el comprimido sólido oral, se basa en la siguiente diferencia sustancial, comparada con el ejemplo 9 divulgado en las páginas 30-31 de D1:

De acuerdo con la presente invención, la etapa de compactación con rodillo se lleva a cabo con dimaleato de BIBW 2992 **solamente u, opcionalmente, con una pre-mezcla de dimaleato de BIBW 2992 con 0 a 1,0% de un lubricante.** En cambio, el ejemplo 9 de D1 divulga que la sustancia activa se mezcla con excipientes tales como fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil-celulosa y la mitad de la cantidad especificada de estearato de magnesio antes de llevar a cabo una compactación con rodillo.

De acuerdo con el proceso de la invención, el tamaño de partícula, la forma y la densidad del ingrediente de producto activo (IPA; dimaleato de BIBW2992) se ajusta mediante compactación con rodillo antes de mezclar con excipientes. De manera sorprendente, esto permite la producción de mezclas estables que no tienden a segregarse y que tienen buenas propiedades de flujo.

D1 no menciona nada respecto del problema que se resuelve mediante la presente invención, el cual es descrito detalladamente en la descripción de la presente solicitud y que es causado básicamente por malas propiedades de flujo del IPA cristalino acicular debido a la resistencia incrementada de las agujas para alinearse en dirección del flujo y las dificultades que resultan de fabricar formulaciones sólidas, tales como baja compresibilidad, incluso en combinación con excipientes adicionales tales como aglutinantes o aglomerantes o materiales de carga, lo cual conduce, por ejemplo, a gránulos mecánicamente débiles en un proceso de granulación en seco con las subsiguientes tendencias de IPA a segregarse durante la producción de comprimidos debido a que los comprimidos

se vuelven migajas. También es importante impedir la segregación de IPA dentro de las mezclas pulverulentas durante su movimiento, por ejemplo, en tubos, tolvas y alimentadores de la compresión de comprimido con el fin de asegurar un contenido de IPA reproducible y uniforme dentro de un lote de producto medicamentoso, particularmente en formulaciones de dosis bajas.

D1 no divulga de manera literalmente específica que la sustancia activa de la formulación del ejemplo 9 es dimaleato de BIBW 2992. Podría seleccionarse de todo un rango de IPAs divulgados por medio de una fórmula general I que se define en las páginas 3 a 4 de D1.

Los documentos del estado de la técnica citados no sugieren una combinación de estas características, ni individualmente ni tomados en conjunto. De hecho estas características son sustanciales para solucionar el problema de la invención para superar las malas propiedades de flujo y la tendencia a la segregación de dimaleato de BIBW 2992 en una forma tal que puede procesarse a escala de producción industrial en formas posológicas sólidas orales, tales como comprimidos de liberación inmediata. En cambio, D1 divulga una enseñanza en dirección opuesta a la presente invención ya que enseña que IPA debe adicionarse para mezclarse con los excipientes antes de la compactación con rodillo lo que da como resultado un producto intermedio que no cumple con los requerimientos para procesarse en máquinas para hacer comprimidos que cumplan los altos estándares de calidad que ya se han descrito con anterioridad. La granulación en seco, tal como se describe en el ejemplo 9 de D1, falla en enmascarar las malas propiedades de flujo de IPA ya que las agujas de IPA no pueden fijarse de manera adecuada en los gránulos y de esta manera no se supera la segregación de IPA.

Este método para producir el producto intermedio compactado de dimaleato de BIBW 2992 es el pre-requisito para también obtener el comprimido oral final de las reivindicaciones 5 a 8, se usa en todo el proceso y es el objeto de todas las

reivindicaciones presentadas con el presente memorial para su estudio y concesión de la patente correspondiente.

Para mayor ilustración, proporcionamos más detalles y transcribimos el ejemplo 9 de las páginas 30 a 31 de D1, referente a comprimidos recubiertos de liberación inmediata que comprenden 75 mg de una sustancia activa. Literalmente

"Ejemplo 9: Comprimidos recubiertos, de liberación inmediata, que contienen 75 mg de una sustancia activa mediante proceso de granulación en seco

Composición:	75.0mg
1 comprimido contiene:	108.0 mg
Sustancia active	35.5mg
Fosfato de calcio anhidro	10.0 mg
Almidón de maíz	1.5 mg
polivinilpirrolidona	7.5mg
estearato de magnesio	1.0 mg
hidroxipropil-metil-celulosa	5.0mg
polietilene glicol	1.0mg
polidextrosa	0.5mg
talco	
pigmentos	
agua (volatil)	
	245.0mg

Preparación

La sustancia activa se mezcla con el fosfato de calcio, el almidón de maíz, la polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metil-celulosa y la mitad de la cantidad especificada de estearato de magnesio. Se producen cintas en un compactador de rodillo y estas se frotan a través de una malla con tamaño de malla de 1,5 mm usando una máquina adecuada y se mezcla con el resto del estearato de magnesio. Este granulado se comprime en una máquina de hacer comprimidos para formar los comprimidos de la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg

Forma del comprimido: redonda de 9 mm, bi-convexa

Los núcleos del comprimido se recubren a continuación con un recubrimiento de película acuosa que consiste esencialmente de hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, povidona, talco y pigmentos.

Peso del comprimido recubierto: 245 mg."

Como puede leerse, no se dice de manera literal que la sustancia activa sea dimaleato de BIBW 2992 y éste podría seleccionarse de todo un listado de IPAs divulgado mediante una fórmula general I definida en las páginas 3 a 4. Por otra parte, D1 se enfoca mucho en aspectos de tratamiento en pacientes con cáncer y en las (sub)indicaciones específicas de cáncer pero guarda total silencio respecto del problema de la presente invención.

Un ingrediente de producto activo (IPA) puede tener propiedades fisicoquímicas difíciles que lo hacen difícil de procesar en una forma posológica necesaria para tratar adecuadamente los pacientes. Este es el caso de una forma de dosificación de un comprimido de liberación inmediata de dimaleato de BIBW 2992 (BIBW 2992 MA₂) necesitada para tratar pacientes con cáncer. Este IPA muestra las siguientes propiedades fisicoquímicas relevantes para la procesabilidad en la preparación de una forma posológica sólida oral:

Susceptibilidad frente a la humedad que afecta la estabilidad química del IPA y que lleva a disminuir el principio activo y a incrementar la contaminación con productos de degradación hidrolítica;

Forma acicular del ingrediente activo precipitado, lo cual causa

Una alta variación de su baja densidad de vertido con una variación de más de 100 % debido a su organización aleatoria y longitud de las agujas;

Malas propiedades de flujo debido a la resistencia incrementada de las agujas a alinearse en dirección del flujo

Tapar o laminar los comprimidos durante una compresión directa debido a que queda atrapado demasiado aire dentro de la mezcla final

Baja compresibilidad incluso en combinación con excipientes adicionales tales como aglutinantes o materiales de carga que conducen a gránulos mecánicamente débiles en un proceso de granulación en seco con las subsiguientes tendencias de

segregación del IPA durante la producción de comprimidos debido a que estos gránulos se desmigajan; y

Propiedades adhesivas del IPA sobre las superficies debido a la carga electrostática incrementada que conduce a una reducción selectiva de BIBW 2992 MA₂ en una mezcla pulverulenta durante el procesamiento y, por lo tanto, falta de IPA en los comprimidos producidos, lo cual se evidenciaría en un valor inadecuado de ensayo.

La mala capacidad de flujo de un IPA hace inadecuado el proceso de fabricación de comprimidos puesto que el proceso requeriría una reducción sustancial de la velocidad estándar de tableteo y causa alta variación de la fuerza de compactación y de la masa del comprimido debido al llenado incompleto de los tintes; además, altas fuerzas de compactación aplicadas en el proceso de tableteo conduce a un tapado mientras que las bajas fuerzas de compactación conducen a que los comprimidos se peguen.

Es importante impedir la segregación del IPA dentro de la mezcla pulverulenta durante su movimiento, por ejemplo en tubos, tolvas o alimentados de compresión de comprimidos. Esto asegura un contenido de IPA reproducible y uniforme dentro de un lote de producto medicamentoso, particularmente en formulaciones de dosis bajas.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era proporcionar BIBW 2992 MA₂ en forma pulverulenta sólida, adecuada para procesarlo en formulaciones farmacéuticas para administración oral a escala comercial que cumple los requerimientos más estrictos impuesto a las composiciones farmacéuticas. Esto ha sido logrado independientemente de las densidades aparentes iniciales.

En la descripción de la presente solicitud se han descrito varias aproximaciones no exitosas para mejorar las propiedades de la sustancia medicamentosa BIBW 2992 MA₂ relevantes para su procesabilidad a escala de producción, es decir para transformar la sustancia medicamentosa en una forma adecuada para la fabricación de una composición farmacéutica sólida oral. Estas aproximaciones no exitosas muestran que la solución a este problema no es una cuestión de simple rutina en la que se aplican técnicas estándar del estado de la técnica.

D2 (F. Eskens et al., British Journal of Cancer' 2008, 98, p. 80-85), también citado por el examinador, informa acerca de un estudio de escalamiento de la dosis llevado a cabo con BIBW 2992. Si bien se divulga que BIBW 2992 ha sido administrado en forma de comprimidos, este documento no divulga una forma salina de la sustancia activa ni ninguna característica de la formulación de comprimido o de la preparación del mismo o ningún problema referente a la formulación. Por consiguiente, este documento es totalmente irrelevante respecto de la novedad y del nivel inventivo de la presente solicitud.

En conclusión, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Las modificaciones realizadas fueron las siguientes:

- 3.1. Nueva redacción de la reivindicación 1, con base en la reivindicación 29, pero con las etapas específicas de un proceso.
- 3.2. Nuevas reivindicaciones 2 a 4, orientadas al producto intermedio compactado, con base en las reivindicaciones 1 a 4 originales, pero modificadas para que sean claras, concisas y plenamente soportadas en la descripción.
- 3.3. Nuevas reivindicaciones 5 a 8, orientadas al comprimido y a las formulaciones del mismo que contiene el producto intermedio compactado de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4

4. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 19692, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-09255-0841-159-8
RBL\JMS\ID-237198\WPCL9255
No. M-2013-237198\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite ☐ Error material ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
--	---

2. Datos del solicitante		
Persona Natural	☐	Persona Jurídica ☒
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa		
Nombre representante legal		
Tipo de empresa	Micro ☐	Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐
Documento de identificación:	☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____	
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein,
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

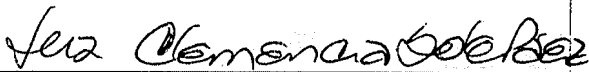
3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 10.152.537****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma		
Nombre y apellidos	Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555	

U RBL\RBL\NCA\ID-AF237244\WPCL9255

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un producto intermedio compactado de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxo)-quinazolina (dimaleato de BIBW2992) en forma de un polvo, que comprende una etapa de compactación por rodillos, combinada con al menos una etapa de tamizado, en cuyo caso la etapa de compactación por rodillos se lleva cabo con
 - el dimaleato de BIBW2992 solo u, opcionalmente, con
 - una premezcla de dimaleato de BIBW 2992 con 0 a 1,0 % de un lubricante en un mezclador de caída libre o de vueltas para prevenir un pegado mayor sobre los rodillos de compactación y en cuyo caso la etapa de compactación por rodillos se lleva a cabo en un compactador de rodillos;
 - opcionalmente con una alineación horizontal, vertical o de un ángulo de 45° de los rodillos de compactación;
 - la cual puede alisarse o formarse en su superficie;
 usando una fuerza de compactación que varía
 - Entre 1 kN/cm y 20 kN/cm,
 - A una velocidad de compactación de los rodillos de compactación
 - Entre 1 rpm y 30 rpm,
 y una anchura de brecha entre los rodillos de compactación
 - Entre 1 mm y 10 mm.

2. Un producto intermedio compactado de dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxo)-quinazolina (dimaleato de BIBW2992) en forma de un polvo, opcionalmente en mezcla con un lubricante en una cantidad de 0 a 1.0 %, calculada sobre la cantidad de dimaleato de BIBW 2992, obtenido mediante el método de la reivindicación 1.

3. El producto intermedio compactado de la reivindicación 2 caracterizado por una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} < 200 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$, $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$.

4. El producto intermedio compactado de la reivindicación 2 caracterizado por una densidad de vertido (ρ_p) en el rango de $0.2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1.0 \text{ g/mL}$ y/o un factor de Hausner (HF) en el rango de $1.00 < HF < 1.30$, ambos medidos de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (Farmacopea Europea, 4. Ed.).

5. Comprimido sólido oral preparado a partir del producto intermedio compactado de dimaleato de BIBW 2992 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende
 - 1 a 150 mg de BIBW 2992,
 - 50 a 500 mg de soporte, aglutinante o una combinación de los mismos,
 - 0.1 a 5 mg de un deslizante,
 - 1 a 15 mg de un desintegrante, y
 - 1 a 15 mg de un lubricante.

6. El comprimido de la reivindicación 5, que comprende
 - 20 a 70 mg de BIBW 2992,
 - 120 a 500 mg de soporte, aglutinante o combinación de los mismos
 - 0.5 a 5 mg de un deslizante,
 - 2.5 a 15 mg de un desintegrante, y
 - 2.5 a 15 mg de un lubricante.

7. El comprimido de las reivindicaciones 5 o 6 caracterizado por una composición seleccionada de las formulaciones A, B, C, D y E:

Formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Dimaleato de BIBW 2992, no molido (= base de BIBW 2992)	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
Monohidrato de lactosa	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
Celulosa microcristalina	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
Crospovidona	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Sílice coloidal anhidro	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
Estearato de magnesio	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
Total	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

El cual está opcionalmente recubierto con un recubrimiento de película, el cual está caracterizado por las siguientes composiciones seleccionadas para formulaciones A, B, C, D y E:

Recubrimiento para formulación	A	B	C	D	E
Ingrediente	mg por comprimido				
Hipromelosa	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
Polietilenglicol 400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
Dióxido de titanio	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
Indigo Carmín laca de aluminio	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
Talco	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
Polisorbato 80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--	--	--
Total	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

8. El comprimido de la reivindicación 5 caracterizado por una composición seleccionada de las formulaciones F, G, H, I, J y K:

Formulación	F	G	H	I	J	K
Ingrediente	mg por comprimido					
Dimaleato de BIBW 2992, no molido (= base de BIBW 2992)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.0000)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.00)
Monohidrato de lactosa	58.048	232.190	550.200	65.435	261.740	616.200
Celulosa microcristalina	7.500	30.000	80.000	--	--	--
Crospovidona	0.750	3.000	8.000	0.750	3.000	16.000
Sílice coloidal anhidro	0.375	1.500	4.000	0.300	1.200	8.000
Estearato de magnesio	0.937	3.750	10.000	1.125	4.500	12.000
Total	75.00	300.00	800.00	75.00	300.00	800.00

Y las formulaciones F, G y H están opcionalmente recubiertas con un recubrimiento de película, caracterizado por las siguientes composiciones:

Recubrimiento para formulación	F	G	H
Ingrediente	mg por comprimido		
Hipromelosa	1.500	5.000	10.000
Polietilenglicol 400	0.150	0.500	1.000
Dióxido de titanio	0.750	2.500	5.000
Talco	0.600	2.000	4.000
Agua purificada (componente volátil)	--	--	--
Total	3.000	10.000	20.000

RBL\RBL\ID-237189\WPCL9255