

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-052.325

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES DE QUINOLINAS"

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2008/000077

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052325- -00006-0000

Fecha: 2012-09-18 16:24:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

RESPUESTA AL OFICIO No. 06987, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 224
DE FECHA 04 DE MAYO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones originales 68 a 77; y
- se eliminó la expresión "cuando menos" de las Reivindicaciones 1, 22, 28, 32 y 33 (antiguas Reivindicaciones 1, 25, 31, 35, 36);

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 68 a 77 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 68 a 77 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1, 25, 31, 35 y 36 no son claras porque contienen la expresión “cuando menos” y por ello sugiere que las Reivindicaciones deben especificar cuántos y cuáles son los componentes de la composición así como también sus cantidades.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que se eliminó la expresión “cuando menos” de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

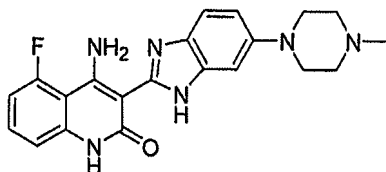
Con esta modificación, se limita la materia de la invención específicamente a formulaciones farmacéuticas específicas que contienen todos los componentes definidos en las Reivindicaciones independientes.

Sin perjuicio de la anterior modificación, en este punto vale la pena resaltar que las Reivindicaciones no deben incluir elementos no esenciales de la invención, como componentes adicionales a los esenciales y cantidades de los mismos; proporcionar estos detalles adicionales solo limitaría el alcance de la protección a la cual el inventor tiene legítimo derecho.

En resumen, la formulación farmacéutica reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se encuentra claramente definida y cualquier persona del oficio medianamente versada en la materia podría comprender el alcance de la invención. Por lo tanto, considero que no existe ninguna ambigüedad en cuanto al alcance y límites de la invención reivindicada.

4. a- El Examinador indica que las patentes WO2004043389 (D1) y US2005209247 (D2), afectan la novedad de la presente invención.

El Examinador señala que D1 describe composiciones para el tratamiento del cáncer que comprenden el compuesto:



un tautómero o una sal del mismo, y aditivos o excipientes, tales como celulosa, lactosa, almidón, povidona (PVP), lubricantes, polímeros o glicéridos, estearato de magnesio, ácido ascórbico, tocoferol y cisteína.

De manera semejante, D2 describe composiciones para el tratamiento del cáncer que comprende el mismo compuesto o una sal láctica o tautómeros de los mismos, y portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes, tales como celulosa, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón, povidona, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, polietilenglicol, crospovidona, HPMC, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearato fumarato sódico y dióxido de silicio. El Examinador concluye que las composiciones reclamadas carecen de novedad.

De otra parte, en cuanto al método de la Reivindicación 31, el Examinador sostiene que D1 divulga métodos para la preparación de composiciones que incluyen un compuesto de Fórmula I, mediante la mezcla con aditivos y excipientes tales como celulosa, lactosa, almidón, povidona (PVP), lubricantes, polímeros o glicéridos, magnesio separado, ácido ascórbico, tocoferol y cisteína. El Examinador concluye que las Reivindicaciones 31 a 57 también carecen de novedad.

b- i) Respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde el compuesto activo específicamente corresponde al compuesto de Fórmula I comprendido en formulaciones farmacéuticas que comprenden los excipientes especificados en las Reivindicaciones independientes.

ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado, D1 ni D2 de ninguna manera divulgan composiciones tan específicas como las aquí reclamadas, sino que por el contrario, simplemente contienen enseñanzas generales y amplias:

- D1 divulga amplias listas de alternativas según la forma de administración de la composición, a saber, aditivos para administración de dosis líquidas

- tales como fructosa, sacarosa, lactosa, azúcar celulosa, manitol, maltitol, dextrán, sorbitol, almidón, agar, alginatos, chitosán, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semi-sintéticos, metilcelulosa, HPMC y/o polivinilpirrolidona, para formulaciones de administración oral;
- en el caso de formas de administración líquida en suspensión, en D1 se sugieren excipientes como el aceite, el agua, el alcohol y combinaciones de éstos, surfactantes, agentes emulsificantes, entre otros. Cuando las suspensiones incluyen aceites, se plantea una amplia lista de alternativas en materia de aceites (ver D1, párrafo 71);
 - en el caso de la administración intranasal o administración por inhalación, en D1 también se señala un amplio grupo de excipientes (ver D1, párrafo 72). Lo mismo sucede para administración por inyección en forma de polvos (ver D1, párrafo 74) y para administración rectal (ver D1, párrafo 76);
 - D2 simplemente divulga numerosas listas de posibles compuestos que sirven como excipientes (D2, párrafos 235 a 250).

iii) Ahora bien, en este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

En el presente caso, D1 ni D2 divulgan específicamente composiciones farmacéuticas y/o métodos de fabricación que comprendan en particular, D1 no revela ni sugiere formulaciones farmacéuticas que específicamente contengan el compuesto de Fórmula I, celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato sódico de almidón.

En este sentido, es importante recordar el principio bien establecido por la SIC en cuanto a que “una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

se reivindica”. Es más, “si el grupo específico reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, el examinador considerará que tal grupo específico reivindicado es nuevo (selección)” tal como lo confirma la SIC en su instructivo publicado en: http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf.³

Así las cosas, la mención general indicada por el Examinador en la referencia D2, sobre excipientes adecuados para formular los compuestos de Fórmula I allí divulgados (párrafos 235 y 236), no afecta de ninguna manera las composiciones de la presente invención, pues en el presente caso, mientras que las formulaciones reclamadas señalan a una combinación de componentes limitada y específica, D2 divulga una infinidad de posibles combinaciones logradas a partir de amplias listas de excipientes según el tipo de administración que se prefiera, por ejemplo, simplemente indicando que las “composiciones pueden ser preparadas al mezclar una o más sales de los compuestos de Fórmula I o II, con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, aglutinantes, diluentes, o similares”, donde éstos “incluyen pero no se limitan” a una serie de ingredientes de uso común en el ámbito farmacéutico (ver párrafos 235 y 236).

En conclusión, las enseñanzas de D2 son completamente generales, dado que el compuesto de Fórmula I corresponde a una fórmula Markush con múltiples alternativas de sustitución (ver D2, párrafos 36 a 75), sin incluir ejemplos con composiciones específicas como las de la invención reclamada.

En conclusión, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1 o D2.

iv) Respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre el principio establecido por la SIC en su instructivo sobre Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, en cuanto a que para el análisis de nivel inventivo no basta con la existencia de los elementos que constituyen la invención de manera aislada o individualmente considerados, sino que ellos en su totalidad e integridad deben enseñar de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico.⁴

Bajo esta premisa, en el presente caso, el estado de la técnica citado por la SIC precisamente constituye anterioridades que simplemente corresponden a una divulgación general y aislada de algunos de los elementos incluidos en la presente invención. No se entiende cómo información relacionada con formulaciones generales y amplias listas de excipientes farmacéuticos,

³ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Páginas 65 y 66, 2.12.3.1 y 2.12.3.2.

⁴ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. 2.13 Nivel inventive. (http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

constituirían enseñanzas o motivaciones suficientes para desarrollar la composición particular aquí reclamada.

Adicionalmente, la SIC no puede desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”⁵

Evidentemente, la SIC ha analizado de manera errónea la invención, pretendiendo que una simple combinación de enseñanzas generales del estado de la técnica, motiven a la persona medianamente versada en la materia utilizar una combinación particular de ingredientes, como se reclama en las reivindicaciones. El análisis en retrospectiva evidentemente aplicado por la SIC la conduce a conclusiones sin fundamento técnico, desestimando hechos fundamentados técnicamente en la presente solicitud, dando más importancia a simples menciones generales que no tienen una relación estrecha con el campo técnico de la presente invención.

En este sentido, aprovecho esta oportunidad para resaltar ciertas características inventivas de la invención reclamada, correspondientes a efectos ventajosos e inesperados, que proporciona la formulación reivindicada constituida por la combinación particular de ingredientes reclamada. Específicamente, los resultados contenidos en la solicitud demuestran la superioridad de las formulaciones frente al arte previo.

En particular, en la Reivindicación 1 se define una formulación que comprende la forma A de la sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I en una cantidad que varía de 10% a 80% en peso basado en el peso total de la formulación. Como se puede observar en la Tabla 2 del Capítulo Descriptivo, las composiciones No. 1 (35% API) y No. 2 (68% API) están abarcadas por las Reivindicaciones pero no la composición No. 3 (9% API). Ahora bien, en el Capítulo Descriptivo, página 83, párrafos 2 a 19, se describe que las composiciones No. 1 y No. 2 se disuelven significativamente más rápido que la composición No. 3, pues el 80% de la composición No. 1 y el 85% de la composición No. 2 se disuelven en 10 minutos frente al 85% de la composición No. 3 que se disuelve en 20 minutos.

Con base en los resultados del estudio de disolución (Tablas 10 a 15), se prepararon composiciones adicionales (No. 13 a No. 15). Las composiciones No. 13 a 15 contienen una

⁵ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

cantidad de celulosa y de los demás componentes, que se encuentra dentro de los intervalos reivindicados. Estas formulaciones son composiciones preferidas de la presente invención (ver párrafo 150 página 83, párrafos 2 a 19), pues tienen excelente estabilidad química (ver tablas 6-9) y estabilidad de disolución (ver Tablas 10-15).

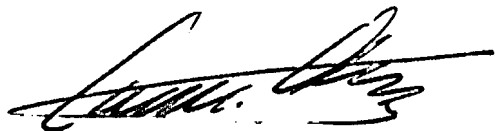
Así las cosas, debido a que una gran variedad de formulaciones podrían ser preparadas con base en las referencias citadas (D1 o D2) y que no se podría haber previsto que las formulaciones reivindicadas exhibirían disolución adecuada y propiedades de estabilidad, las formulaciones reivindicadas son nuevas e inventivas respecto al arte previo. Nada en D1 o D2, enseña o sugiere la combinación o cantidades de los componentes de las formulaciones reclamadas.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Chile, China, Argelia, Indonesia, Líbano, Malta, Marruecos, Nueva Zelanda, Singapur y Sudáfrica.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

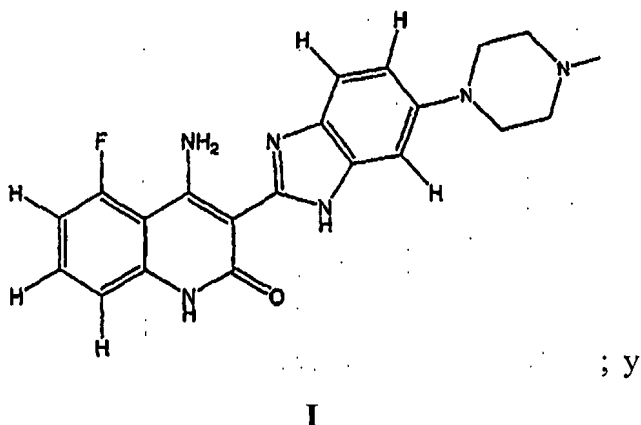
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

X

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación farmacéutica, la cual comprende: (i) un compuesto de Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



(ii) celulosa; (iii) lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; (iv) povidona; (v) dióxido de silicio o talco; (vi) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vii) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el lubricante farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, una sal de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, un éster de ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, una sal de un éster de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono; un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6,000 a 10,000.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

(i) celulosa;



- (ii) dióxido de silicio;
 - (iii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y
 - (iv) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I.
5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I es una forma cristalina anhidra.
6. La formulación de la reivindicación 5, en donde la forma cristalina anhidra es la Forma A.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:
- (i) celulosa microcristalina;
 - (ii) dióxido de silicio;
 - (iii) estearato de magnesio;
 - (iv) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, y lactosa.
8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

A

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la celulosa es celulosa microcristalina.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la formulación comprende a la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la formulación comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la formulación comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

10

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la formulación comprende el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 25 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y al almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad en el intervalo del 15 por ciento al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

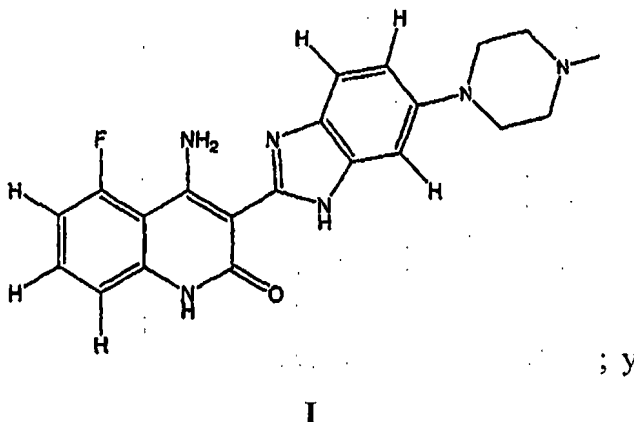
21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo de 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 25 por ciento del peso total de la formulación.

22. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y la lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

23. La formulación farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación.

24. La formulación farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación.

25. Una formulación farmacéutica, la cual comprende: (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



celulosa, povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en lactosa, almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato de almidón de sodio.

26. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, la cual además comprende un antioxidante, un agente quelante, ácido ascórbico, un azúcar reductor, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la formulación está contenida dentro de una cápsula.

28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la formulación está contenida dentro de una tableta.

29. La formulación farmacéutica de la reivindicación 27 o de la reivindicación 28, en donde la masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de



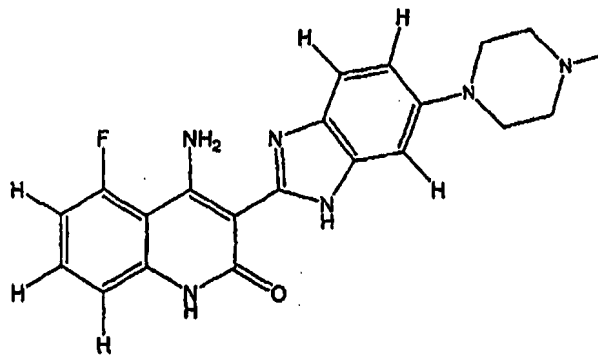
ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde la cantidad de degradantes del compuesto de la Fórmula I es menor del 10 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación después del almacenamiento de la formulación durante 3 meses a 40°C y con una humedad ambiental del 75 por ciento.

31. Un método para producir una formulación farmacéutica, el cual comprende:

(a) mezclar una primera mezcla para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la primera mezcla:

(i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y



(ii) un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el compuesto de la Fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa.

33. El método de la reivindicación 32, el cual comprende además:

[Handwritten mark]

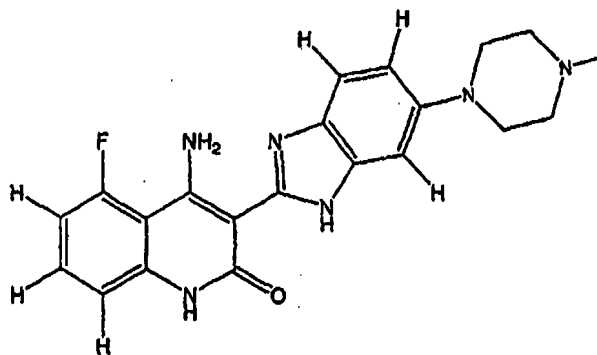
(b) mezclar ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos, con la primera mezcla combinada, para proporcionar una segunda mezcla combinada.

34. El método de la reivindicación 33, el cual comprende además (c) formar una cápsula o una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

35. Un método para producir una formulación farmacéutica, el cual comprende:

(a) mezclar una mezcla de ingredientes para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la mezcla combinada:

(i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



(ii) un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; almidón; lactosa; y povidona;

(iii) un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa de sodio; y glicolato de almidón de sodio;

(iv) un fluido de granulación seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos;

(b) remover el fluido de granulación;

(c) producir una segunda mezcla combinada mediante la mezcla de la primera mezcla combinada con un ingrediente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio;

5

- (ii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y
- (iii) dióxido de silicio o talco.

36. El método de la reivindicación 35, el cual comprende además (d) formar una cápsula o una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

37. El método de las reivindicaciones 34 ó 36, en donde la masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

38. El método de la reivindicación 35, en donde los pasos (a), (b), y (c) se llevan a cabo de una manera simultánea.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33a 36, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I.

40. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

41. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

42. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

6

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

44. El método de la reivindicación 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 45, en donde la celulosa es celulosa microcristalina.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

52. El método de la reivindicación 50, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además el estearato de magnesio en una cantidad en el

intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.5 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

58. Un recipiente de empaque farmacéutico, el cual comprende: un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, comprendiendo las cápsulas o tabletas a la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

59. El recipiente de empaque farmacéutico de la reivindicación 58, en donde el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad.

60. El recipiente de empaque farmacéutico de la reivindicación 59, en donde el recipiente de almacenamiento comprende además un rollo de algodón o de rayón.

61. El recipiente de empaque farmacéutico de la reivindicación 59, en donde el recipiente de almacenamiento comprende además un sello de inducción de calor.

9

62. Un recipiente de empaque farmacéutico, el cual comprende un paquete de burbuja, comprendiendo el paquete de burbuja una cápsula o tableta que comprende a la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

63. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29, 34, ó 36, en donde la tableta se recubre con una sustancia seleccionada a partir del grupo que consiste en azúcar, polímero de celulosa, y polímero de poli-metacrilato.

64. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29, 34, ó 36, en donde la tableta se recubre además con gelatina, o se encapsula dentro de una vaina de gelatina.

65. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 63 y 64, en donde el material de recubrimiento contiene además un agente colorante farmacéuticamente aceptable.

66. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 63 a 65, en donde el material de recubrimiento contiene además un opacificante farmacéuticamente aceptable.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, en donde la formulación farmacéutica se fabrica utilizando un aparato seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) un granulador de lecho fluidizado equipado con un rociador inferior, un rociador superior, o un mecanismo de rocío tangencial; (ii) un granulador de alto esfuerzo cortante; (iii) un granulador de bajo esfuerzo cortante; (iv) un compactador de rodillo; y (v) una prensa de tabletas.
