

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una composición farmacéutica sólida, que comprende:
 - (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-67 % por ciento de la composición;
 - (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-55 % de la composición;
 - (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
 - (4) crospovidona, que constituye entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 5 % de la composición;
 - (5) dióxido de silicio coloidal que constituye el 0,5-2 % de la composición; y
 - (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición; ydonde todos los porcentajes son porcentajes en peso.

2. Una composición farmacéutica sólida que comprende:
 - (1) adagrasib constituye aproximadamente el 33,3 % de la composición;
 - (2) celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 51,2 % de la composición;
 - (3) manitol constituye aproximadamente el 10 % de la composición;
 - (4) crospovidona constituye aproximadamente el 3 % de la composición;
 - (5) dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 1 % de la composición; y
 - (6) estearato de magnesio constituye aproximadamente el 1,5 % de la composición; ydonde todos los porcentajes son porcentajes en peso.

3. La composición farmacéutica sólida de la Reivindicación 1, en la que
 - (1) el adagrasib constituye aproximadamente el 30 a 35% por ciento de la composición;
 - (2) la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 50 a 55% de la composición;
 - (3) el manitol constituye aproximadamente el 8 a 10 % de la composición;
 - (4) la crospovidona constituye aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5% de la composición;
 - (5) el dióxido de silicio coloidal constituye hasta aproximadamente el 0,5 a 1,5 % de la composición; y
 - (6) el estearato de magnesio constituye aproximadamente el 1 a 2 % de la composición; ydonde todos los porcentajes son porcentajes en peso.

4. La composición farmacéutica sólida de la Reivindicación 1, en la que
 - (1) el adagrasib constituye aproximadamente el 50 % de la composición;
 - (2) la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 32 % de la composición;
 - (3) el manitol constituye aproximadamente el 10 % de la composición;
 - (4) la crospovidona constituye aproximadamente el 5 % de la composición;
 - (5) el dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 1 % de la composición; y
 - (6) el estearato de magnesio constituye aproximadamente el 2 % de la composición; ydonde todos los porcentajes son porcentajes en peso.
5. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.
6. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica sólida además comprende una recubrimiento con película.
7. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en la que la composición farmacéutica sólida comprende al menos un compuesto anticancerígeno adicional además del adagrasib.
8. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en la que la composición farmacéutica sólida se proporciona como una forma farmacéutica unitaria.
9. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 200 mg.
10. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 300 mg.
11. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 400 mg.

12. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 600 mg.

13. Una formulación de tableta que comprende:

(1) adagrasib que constituye aproximadamente 30 a 67% de la formulación de tableta;

(2) uno o más de los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol y una combinación de estos;

(3) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;

(4) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición;

(5) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición; y

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso, y

donde la formulación de tableta proporciona un $C_{\max}$ para adagrasib en un humano que es menor en comparación a un $C_{\max}$ para adagrasib en el humano proporcionado por una formulación de cápsula que comprende la misma cantidad de adagrasib.

14. Una formulación de tableta que comprende:

(1) adagrasib que constituye aproximadamente 30 a 67% de la formulación de tableta;

(2) uno o más de los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol y una combinación de estos;

(3) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;

(4) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición;

(5) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición; y

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso, y

donde la formulación de tableta proporciona un $AUC_{0 \rightarrow \text{last}}$ para adagrasib en un humano que es menor en comparación a un $AUC_{0 \rightarrow \text{last}}$ para adagrasib en el humano proporcionado por una formulación de cápsula que comprende la misma cantidad de adagrasib.

15. La formulación de tableta de la Reivindicación 13, donde el $C_{\max}$ para adagrasib en la formulación de tableta es aproximadamente 13% menor a la $C_{\max}$ de la formulación de cápsula cuando el humano está bajo condiciones de ayuno.

16. La formulación de tableta de la Reivindicación 14, donde el $AUC_{0 \rightarrow \text{last}}$ para adagrasib en la formulación de tableta es aproximadamente 10% menor a la $AUC_{0 \rightarrow \text{last}}$ de la formulación de cápsula cuando el humano está bajo condiciones de ayuno.

17. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16, donde un efecto secundario de vómito en el humano es menor en comparación al del efecto secundario de vómito en humanos a los que se les administra la formulación de cápsula.
18. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 17, donde un efecto secundario de náusea en el humano es menor en comparación al del efecto secundario de náusea en humanos a los que se les administra la formulación de cápsula.
19. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 18, donde un efecto secundario de diarrea en el humano es menor en comparación al del efecto secundario de diarrea en humanos a los que se les administra la formulación de cápsula.
20. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 19, donde un efecto secundario de náusea ocurre en menos del 17% del total de la población objetivo.
21. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 20, donde un efecto secundario de vómito ocurre en menos del 5% del total de la población objetivo.
22. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 21, donde un efecto secundario de diarrea ocurre en menos del 20% del total de la población objetivo.
23. La formulación de tabletas de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 22, donde
adagrasib constituye aproximadamente el 30-35 % de la formulación de tableta;
la crospovidona constituye aproximadamente el 2 % a aproximadamente 5 % de la formulación de tableta;
el dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5 a 1,5% de la formulación de tableta; y
el estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-2 % de la formulación de tableta
donde todos los porcentajes son porcentajes en peso
24. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 23, donde uno o más de los diluyentes comprende manitol.
25. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 24, donde el manitol comprende aproximadamente 0-10 % de la formulación de tableta por porcentaje de peso.
26. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 25, donde uno o más de los diluyentes comprende celulosa microcristalina.

27. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 26, donde la celulosa microcristalina comprende aproximadamente 20-55 % de la formulación de tableta por porcentaje de peso.

28. La formulación de tableta de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 27, que además comprende un recubrimiento de película.

29. Una composición farmacéutica sólida que comprende adagrasib preparada mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

- (a) premezcla, en la que se mezclan un diluyente, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) mezclar los componentes del paso b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) Mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

30. Un método de fabricación de la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las Reivindicaciones 1-12 o la formulación de tabletas de cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 28, en el que la composición farmacéutica sólida o formulación de tableta se fabrica mediante granulación en seco.

31. El método de la Reivindicación 30, que comprende los pasos de

- (a) premezcla, en la que se mezclan un diluyente, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) mezclar los componentes del paso (b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) Mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y

realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS REIVINDICACIONES

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, 5 a 7, 9, 12 a 18 y 26 a 36;
- se adiciona la Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en el párrafo [0032] del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona la Reivindicación 6, la cual encuentra soporte en el párrafo [0019] del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona las Reivindicación 13, 14 y 25 a 27, las cuales encuentran soporte en los párrafos [0012], [0033], [0077], [0088] y [0100] del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona la Reivindicación 23, la cual encuentra soporte en el párrafo [0099] del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona la Reivindicación 28, la cual encuentra soporte en el párrafo [0032] del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 7 a 12 y 29 a 31 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4, 8, 10, 11, 17 a 22 y 23 a 25;
- se ajustan la numeración y dependencias de las reivindicaciones restantes de manera acorde.
