

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín
María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-097361- -00009-0000

Fecha: 2012-11-08 16:40:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Re: Expediente N° 09-097.361

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMA DE DOSIFICACIÓN QUE COMPRENDE 1-{6-[(3-CICLOBUTIL-2, 3, 4, 5-TETRAHIDRO-1H-3-BENZACEPIN-7-IL)OXY]-3-PIRIDINIL}-2-PIRRADILINONA O UNA SAL DEL MISMO, UN ESTABILIZADOR PARA REDUCIR SU DEGRADACIÓN Y UN EXCIPIENTE."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2009/000159

RESPUESTA AL OFICIO No. 14131, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 432
DE FECHA 14 DE AGOSTO 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 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 presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 4, 7, 11, 15, 16 y 24-28;
- se reenumeraron las Reivindicaciones originales 5, 6, 8-10, 12-14 y 17-23, como nuevas Reivindicaciones 4-18, respectivamente;
- en las Reivindicaciones 1 y 2 se eliminó la expresión “que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la forma de dosificación cuando se compara con una forma de dosificación que carece de dicho estabilizador” y en su lugar se limitó drásticamente el significado del estabilizador a aquellos que encuentran soporte en la antigua Reivindicación 11;
- en la Reivindicación 3 se eliminó la expresión “una sustancia formadora de película” y en su lugar se limitó drásticamente a hidroxipropilcelulosa, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 4.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen 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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 24-25 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 24-25 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1-2 y 7 no son claras porque el uso de las expresiones “que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la forma de dosificación cuando se compara con una forma de dosificación que carece de dicho estabilizador” (Reivindicaciones 1-2) y “porque sustancialmente no existe absorción” (Reivindicación 7), que cuando se emplean en reivindicaciones de producto corresponden a un resultado a alcanzar y no una característica

técnica esencial del producto. El Examinador recomienda retirar dichas expresiones del Capítulo Reivindicatorio.

Adicionalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 3 no es clara porque la expresión “una sustancia formadora de película” no es limitativa y resulta imprecisa, puesto que define los elementos de un producto en términos de su función. El Examinador recomienda indicar la denominación común de los excipientes que cumplen con dicha función formadora de película.

El Examinador argumenta que la Reivindicación 16 no es concisa porque el uso de la expresión “como lo describe en los ejemplos 1 a 11” cuando se emplean en una reivindicación de producto es impreciso y no limitan el alcance de la reivindicación. El Examinador sugiere incluir los nombres comunes de los componentes que hacen parte del producto reclamado.

Por otro lado, el Examinador señala que la Reivindicación 17 no es clara ni concisa porque no indica las condiciones necesarias para la elaboración de la forma de dosificación. El Examinador recomienda incluir las características técnicas que conduzcan a la producción de la forma de dosificación de la invención.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las recomendaciones del Examinador, en las Reivindicaciones 1 y 2 se eliminó la expresión “que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la forma de dosificación cuando se compara con una forma de dosificación que carece de dicho estabilizador” y en su lugar se limitó drásticamente el significado del estabilizador a ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, y sus sales, bicarbonato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado, los cuales encuentran soporte en la antigua Reivindicación 11.

De la misma forma, se eliminaron las expresiones “porque sustancialmente no existe absorción” y “como lo describe en los ejemplos 1 a 11”, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 7 y 16 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Por otro lado, en la Reivindicación 3 se eliminó la expresión “una sustancia formadora de película” y en su lugar se limitó drásticamente a hidroxipropilcelulosa, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 4.

Adicionalmente, en un esfuerzo por brindar mayor claridad a la materia reivindicada, se retiraron las antiguas Reivindicaciones 4, 11, 15, 26-28 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Ahora bien, con respecto al procedimiento de la Reivindicación 17, me permito aclarar que las reivindicaciones no necesariamente deben describir los elementos no-esenciales del procedimiento inventivo, simplemente se deben describir aquellas características que lo distinguen del arte previo. Proporcionar condiciones específicas no esenciales, únicamente limitaría la protección de la patente e iría en contra del derecho que tiene el inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado. En el presente caso, la característica esencial de la invención es la dispersión de la solución o suspensión sobre la tableta portadora. Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes describen particularmente los materiales y condiciones preferidas.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad, y permitiéndolo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente la materia reclamada.

4. a- El Examinador señala que la patente MXPA05006567 (D1) y el libro “Remington Farmacia” (D2)¹, afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1-3 y 8-14.

El Examinador argumenta que D1 divulga combinaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una sal del mismo y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. De igual forma, el Examinador señala que D1 enseña que los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de dosificación unitaria y pueden contener excipientes tradicionales como ligantes, cargas, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes

¹ Gennaro, A.R. “Remington Farmacia” Edición 19. Editorial Médica Panamericana. Páginas 230-235, 245, 2226-2234. 1995.

aceptables, así como que los comprimidos pueden revestirse según métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

El Examinador señala que la diferencia entre D1 y la presente invención es que la característica (c) define la presencia específica de un agente estabilizador.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D2 enseña que los estudios de preformulación pueden describirse como una fase de proceso de investigación y desarrollo en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de una nueva *droga* con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. El Examinador señala que D2 divulga que la evaluación de la estabilidad física y química de una nueva *droga* es una función importante del grupo de preformulación y que no se puede preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia que no sea estable en su estado puro. De igual forma, el Examinador argumenta que D2 divulga que la degradación oxidativa es un proceso común de muchas *drogas* y que una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación, se emplean aditivos capaces de minimizar la degradación y que los antioxidantes bisulfito de sodio y ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El Examinador señala que la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente utilizados con las nuevas *drogas* es un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación.

El Examinador señala que D2 divulga el uso de un agente estabilizador o aditivo capaz de minimizar o reducir la degradación del principio activo.

El Examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría suficiente motivación para incorporar un agente estabilizador o aditivo capaz de minimizar o reducir la degradación del principio activo en la composición farmacéutica de D1, como lo indica D2, llegando de manera obvia al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitó drásticamente el significado del estabilizador a ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, y sus sales, bicarbonato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11.

motivación o sugerencia alguna que pudiera conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia a adicionar un agente estabilizador específico y una película de hidroxipropilcelulosa en una forma de dosificación sólida y pensar con alguna expectativa de éxito que podría reducir el porcentaje de oxidación del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona.

ii) En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.² De acuerdo a estos lineamientos, y adicional al hecho que la forma de dosificación sólida de la presente invención no puede ser derivada de manera obvia a partir de D1 y D2, la actividad específica de reducción del porcentaje de oxidación del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona también impredecible, es un signo indiscutible del nivel inventivo de la presente invención.

Incluso, si las composiciones farmacéuticas de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona fueran conocidas, y el conocimiento general pudiera permitir a la persona medianamente versada en la materia la elaboración de la forma de dosificación sólida aquí reivindicada, la invención debería considerarse no obvia si el problema era desconocido (por ejemplo, estabilidad).

En el presente caso no hay motivación para desarrollar una forma de dosificación sólida optimizada y específica para 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona a fin de solucionar un problema desconocido (estabilidad). Es importante destacar que al evaluar el nivel inventivo de una invención, y con el fin de alcanzar una conclusión de no obviedad adecuada, debe retrocederse en el tiempo al momento en que la invención era desconocida, y específicamente evaluar las motivaciones del arte previo que hubieran conducido inequívocamente a la invención reclamada. De hecho, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que la forma de dosificación sólida de la invención ahora existe. Aplicar un estándar de "posibilidad" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Ahora bien, D1 únicamente divulga el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, pero no divulga ni menciona enseñanza alguna relacionada con los inconvenientes de degradación de dicho compuesto.

Nada en D1 divulga una forma de dosificación que contenga específicamente un estabilizador como se especifica en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, y que además pueda incluir una película que contiene específicamente hidroxipropilcelulosa. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 no habría encontrado enseñanzas o motivación alguna que lo condujeran a desarrollar y producir una forma de dosificación sólida que contenga el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona y **específicamente** un agente estabilizador como se reclama en la Reivindicación 1.

Es decir, D1 no proporciona motivación o sugerencia alguna que pueda conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener la forma de dosificación sólida de la presente invención (necesariamente con un estabilizador y opcionalmente con la película de hidroxipropilcelulosa), ni mucho menos que lo llevaran a pensar que dicha forma de dosificación sólida pudiera presentar un porcentaje mucho menor de oxidación.

De otra parte, D2 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela aspectos genéricos de metodologías de preformulación, no divulga, ni mucho menos sugiere, que una forma de dosificación sólida que contenga el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, un estabilizador y una película de hidroxipropilcelulosa pudieran presentar un porcentaje menor de oxidación específico del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, tal como se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D2 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención farmacéutica, siempre haga obvia toda invención.

En conclusión, nada en el arte previo citado por el Examinador enseña o divulga que el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona presenta problemas de degradación oxidativa, ni mucho menos proporciona

objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). La única forma en que la persona medianamente versada en la materia podría haber llegado a todas estas conclusiones sería al aplicar un análisis en retrospectiva luego de analizar la presente invención.

iii) Adicionalmente, y con el ánimo de brindar mayor evidencia sobre el nivel inventivo de la presente invención, me permito poner a consideración del Examinador el Anexo 1, el cual contiene evidencia experimental relacionada con los efectos sorprendentes e inesperados de la forma de dosificación sólida de la presente solicitud. Específicamente, en la Tabla del Anexo 1 se muestran los resultados del porcentaje de oxidación que presenta el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en presencia y ausencia de un estabilizador. Estos datos evidencian que la forma de dosificación sólida de la presente solicitud reduce significativamente la oxidación del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, por ejemplo:

Muestra	Principio Activo (%)	Estabilizador (% p/v)	N-Oxido (%)
Muestra 1 Inicial	98.644	0	0.422
Muestra 2 Inicial	99.828	0.5	NIL
Muestra 3 Inicial	99.727	3	NIL
Muestra 1 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	85.833	0	2.864
Muestra 2 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	95.675	0.5	2.288
Muestra 3 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	99.488	3	0.006

- Muestra 1: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) + 0 mg Ácido cítrico
- Muestra 2: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) + 0.05 mg (0.5% p/v) Ácido cítrico
- Muestra 3: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) +0.3 mg (3% p/v) Ácido cítrico
- HPC es hidroxipropilcelulosa
- Compuesto es 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona.

Como se puede notar en los resultados para la muestra No. 3, la cual contiene ácido cítrico como estabilizante, se evidencia una sorprendente e inesperada reducción del porcentaje de aparición

del N-óxido del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, lo que en términos fisicoquímicos representa una reducción de la oxidación de dicho compuesto, lo cual se traduce en una mayor estabilidad del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona y una mayor vida útil de la forma de dosificación sólida.

Vale la pena recordar que la estabilidad de un compuesto en una forma farmacéutica sólida es una característica de vital importancia en el desarrollo de una nueva forma farmacéutica ya que a mayor estabilidad del activo, mayor vida útil de la forma farmacéutica en almacenamiento y por tanto mayor actividad terapéutica, puesto que el activo no se degrada y el paciente recibe la cantidad de dosis requerida para aliviar determinada patología. Así las cosas, los valores obtenidos en la reducción de la oxidación del compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, evidencian **efectos sorprendentes e inesperados**, ya que demuestran una mayor estabilidad en el almacenamiento, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo, puesto que D1 y D2 ni siquiera ilustran ejemplos o proporcionan datos o información farmacotécnica y fisicoquímica alguna sobre el grado de estabilidad u oxidación que pudiera llegar a tener el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona dentro de una forma de dosificación sólida.

En este punto es importante aclarar que las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, del tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente, los efectos de compuestos o composiciones recientemente diseñados.

En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a las composiciones de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones y combinaciones que menciona El Examinador en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, **nada** en el arte previo citado por el Examinador proporciona motivación alguna para desarrollar una forma de dosificación sólida que contenga el compuesto 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona con una película de

hidroxipropilcelulosa y que necesariamente contenga un estabilizador, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que dicha forma de dosificación sólida presentara las inesperadas y sorprendentes propiedades ilustradas en el Anexo 1. Por lo tanto, nada en el arte previo citado por el Examinador proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia y sin esfuerzo intelectual la materia reclamada en la presente invención.

5. 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.
- Anexo 1.

12

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma de dosificación sólida que comprende:
 - a) 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o su sal farmacéuticamente aceptable;
 - b) un estabilizador, en donde dicho estabilizador se selecciona del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, y sus sales, bicarbonato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado; y
 - c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Una forma de dosificación sólida, que comprende una tableta vehículo, dicha tableta portadora está al menos parcialmente cubierta por una película que comprende:
 - a) 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o su sal farmacéuticamente aceptable; y
 - b) un estabilizador, en donde dicho estabilizador se selecciona del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, y sus sales, bicarbonato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
3. Una forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la película contiene adicionalmente hidroxipropilcelulosa.
4. La forma de dosificación de conformidad con la Reivindicación 2 o 3, caracterizada además porque dicha tableta portadora tiene al menos una apertura o depresión.
5. La forma de dosificación de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizada además porque dicha película está presente en la apertura o depresión de dicha tableta.
6. La forma de dosificación de conformidad con la Reivindicación 2, 3, 4 o 5, caracterizada además porque dicha tableta portadora está recubierta.
7. La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque contiene entre 1 µg y 1 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, cuando se mide como la cantidad de base libre presente.
8. La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones

anteriores, caracterizada además porque comprende 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, como una base libre.

9. La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque dicho estabilizador es ácido cítrico, y en donde la relación molar de la base libre de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona a ácido cítrico está en el intervalo de 1.5:1 a 1:500.

10. La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la forma de dosificación y/o la película contiene entre 2 µg y 100 µg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona, cuando se mide como la cantidad de base libre presente.

11. La forma de dosificación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 6, 7, 8, 9 y 10 caracterizada además porque dicha forma de dosificación está adicionalmente recubierta.

12. Un método de producción de una forma de dosificación como se define en la Reivindicación 2, que comprende la dispensación de una solución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o su sal farmacéuticamente aceptable y un estabilizador sobre una tableta portadora.

13. El método de conformidad con la Reivindicación 12, caracterizado además porque la solución o suspensión de la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o su sal farmacéuticamente aceptable y el estabilizador se prepara usando un solvente orgánico que es metanol, etanol, acetona, ácido acético o cloruro de metileno.

14. El método de conformidad con la Reivindicación 12 o 13, caracterizado además porque el estabilizador es ácido cítrico, y está presente en la solución o suspensión en una cantidad entre 2-3% peso a volumen.

15. El método de conformidad con la Reivindicación 12, 13 o 14,
en donde además, en la forma de dosificación, la tableta portadora es al menos parcialmente cubierta por una película como se define en la Reivindicación 2, y en donde la película adicionalmente contiene una sustancia formadora de película que es hidroxipropilcelulosa, y

161

en donde, en el método, la hidroxipropilcelulosa está presente en la solución o suspensión en una cantidad entre 4-6% peso a volumen.

16. El método de conformidad con la Reivindicación 12, 13, 14 o 15, caracterizado además porque la tableta y la solución/suspensión dispensada se calienta para evaporar líquido excesivo y resultar en la formación de una película durante al menos una parte de la superficie de la tableta portadora.

17. El método de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 16, caracterizado además porque la tableta portadora usada en el método tiene un apertura o depresión que provee una cápsula para la solución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o su sal farmacéuticamente aceptable y el estabilizador para descargarse después de ser dispensada.

18. El método de conformidad con la Reivindicación 17, caracterizado además porque se emplean las tabletas biconcavas que tienen huecos en dos caras de la tableta.

B

ANEXO 1

Muestra	Principio Activo (%)	Estabilizador (% p/v)	N-Oxido (%)
Muestra 1 Inicial	98.644	0	0.422
Muestra 2 Inicial	99.828	0.5	NIL
Muestra 3 Inicial	99.727	3	NIL
Muestra 1 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	85.833	0	2.864
Muestra 2 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	95.675	0.5	2.288
Muestra 3 después de 2 semanas de almacenamiento a 60°C	99.488	3	0.006

- Muestra 1: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) + 0 mg Ácido cítrico
- Muestra 2: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) + 0.05 mg (0.5% p/v) Ácido cítrico
- Muestra 3: Compuesto 10 ug + HPC 2.5 mg (2.5% p/v) +0.3 mg (3% p/v) Ácido cítrico
- HPC es hidroxipropilcelulosa
- Compuesto es 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona.

Conclusión:

Los resultados muestran que la cantidad de compuesto oxidado se reduce en presencia de ácido cítrico, en comparación con aquellos en los que existe ausencia de ácido cítrico.