

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **16023024**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: “FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN ATRASENTÁN Y UN ANTIOXIDANTE”

Solicitantes: **ABBVIE INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. 9942 notificado el **11 de julio de 2017**, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones y al título

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 49 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 15, 30, 31, 32, 35 y 42-44 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Las reivindicaciones restantes se reenumeraron como reivindicaciones 1 a 49 y las dependencias se enmendaron según lo requerido para mantener la coherencia con las reivindicaciones anteriores.
- La expresión “aproximadamente” ha sido eliminada de las reivindicaciones.
- La reivindicación 1 ha sido modificada incluyendo características de las antiguas reivindicaciones 32 y 45.

- La nueva reivindicación 2 incluye características técnicas previamente reveladas en las reivindicaciones 1 y 10. Además, en esta reivindicación se recita que la forma de dosificación objeto de protección requiere un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Las reivindicaciones 10 y 12 se modificaron para mantener la coherencia con la modificación efectuada en la reivindicación 1 de la cual dependen indirectamente estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 15-28 (anteriores reivindicaciones 16-29) se modificaron para que dependan directa o indirectamente de la reivindicación 3.
- Las reivindicaciones 20, 22, 25, 26 y 37 (anteriores reivindicaciones 21, 23, 25, 27 y 45, respectivamente) se modificaron para mantener la coherencia con la modificación de la reivindicación 1 de la cual dependen indirectamente.

De otro lado, se pone de presente que se modifica el título de la siguiente manera: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN ATRASENTÁN Y UN ANTIOXIDANTE". Así entonces, el título corresponde con el objeto de la solicitud y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

2. Claridad y concisión de las reivindicaciones

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

2.1 Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 15, 30-32, 35 y 42-44 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, es claro que las objeciones formuladas a las mismas en virtud del Artículo 30 de la Decisión 486 se deben tener por superadas.

2.2 Asimismo, debido a que la expresión "aproximadamente" se ha eliminado de las reivindicaciones 29-32, 34, 35, 37-42, 44, 46 y 48 (anteriormente reivindicaciones 33, 34, 36, 37, 39, 40, 45-50, 52, 54 y 56, respectivamente), la objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.

2.3 Las reivindicaciones 1 y 2 (anteriores reivindicaciones 42 y 1, respectivamente) se modificaron de tal forma que ya no hacen referencia a expresiones tales como *"en donde la forma de dosificación comprende menos del 1,0 por ciento en peso de impurezas totales resultantes de la degradación del atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, luego de un período de almacenamiento de seis meses a 40°C y a 75% de humedad relativa"* y *"en donde la forma de dosificación comprende menos del 0,6 por ciento en peso de cualquier"*

impureza individual resultante de la degradación del atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, después del período de almacenamiento".

2.4 Se modificaron las reivindicaciones 13 y 26 (anteriormente reivindicaciones 13 y 27, respectivamente) para eliminar la referencia a *"en donde el porcentaje en peso acumulado de todos los componentes de la forma de dosificación es igual al 100 por ciento"*.

2.5 La reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio es la única reivindicación independiente dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida estable. La reivindicación 1 modificada ha sido limitada de acuerdo con las características técnicas recitadas previamente en la anterior reivindicación 32 (pero que además requiere un desintegrante farmacéuticamente aceptable). En adición, la reivindicación 15 ha sido eliminada del nuevo pliego y las reivindicaciones actuales 2 (anterior reivindicación 1) y 39 (anterior reivindicación 47) dependen cada una de la reivindicación 1.

2.6 Se objetó la reivindicación 1 por no ser concisa con respecto a la frase *"un diluyente farmacéuticamente aceptable"*. Esta frase se eliminó de la reivindicación 1 pero la misma ha sido mantenida en la reivindicación 2. Lo anterior, toda vez que dicha frase no es demasiado amplia y tiene sustento en la solicitud tal como fue presentada. Los párrafos [0045] y [0046] de la memoria descriptiva de la Publicación Internacional Número WO 2015/006219 proporcionan una descripción detallada de 10 diluyentes adecuados para la práctica de la presente invención y dichos 10 diluyentes son representativos del género diluyente farmacéuticamente aceptable reivindicado. Basándose en la descripción detallada y en el conocimiento general común, una persona con conocimientos en la materia podría seleccionar un diluyente en particular para usar en combinación con atrasentán, un antioxidante y un desintegrante como se reivindica.

A este respecto, vale la pena resaltar que la combinación reivindicada de atrasentán, un antioxidante y un desintegrante proporciona una mejora en la estabilidad del atrasentán. Limitar las reivindicaciones a un diluyente utilizado en los ejemplos perjudicaría al solicitante al no proporcionar una cobertura del alcance de la reivindicación proporcional a la contribución a la materia y al avance de la técnica.

2.7 Del mismo modo, la limitación de la reivindicación 1 dirigida a *"un desintegrante farmacéuticamente aceptable"* no es demasiado amplia y está sustentada en la solicitud tal como se presentó. Los párrafos [0050] y [0052] de la memoria descriptiva de la publicación internacional número WO 2015/006219 proporcionan una descripción detallada de 9 desintegrantes adecuados para la práctica de la presente invención, dichos 10 diluyentes son representativos del género

desintegrante farmacéuticamente aceptable reivindicado. Basándose en la descripción detallada y en el conocimiento general común, una persona con conocimientos en la materia podría seleccionar un desintegrante particular para usar en combinación con atrasentán y un antioxidante como se reivindica con el fin de conseguir una mejora en la estabilidad del atrasentán.

En particular, se pone de presente que la combinación de atrasentán, un antioxidante y un desintegrante reivindicada, proporciona una mejora en la estabilidad del atrasentán. Cualquier requisito que limite las reivindicaciones a un diluyente usado en los ejemplos perjudicaría al solicitante al no proporcionar una cobertura del alcance de la reivindicación proporcional a la contribución del solicitante a la materia y al avance de la técnica.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 8 de julio de 2013.

Se han citado los documentos **D1**: WO2006034094 y **D2**: WO2006034084.

4. Nivel inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones del pliego reivindicatorio en vista del arte previo. Específicamente, de acuerdo con el Examinador la diferencia entre las formas de dosificación de la presente solicitud de patente y D1 consiste en la relación molar de antioxidante a atrasentán entre 10:1 y 1:10 y el efecto de incluir dicha característica consiste en la obtención de formas de dosificación farmacéuticas que comprenden atrasentán. Sin embargo, el Examinador señala que D2 enseña composiciones de dosis única que sugieren emplear las relaciones molares de antioxidante a atrasentán entre 10:1 y 1:10 y en consecuencia, concluye que las formas de dosificación objeto de protección se derivan de forma obvia u evidente a partir de la combinación de las enseñanzas de ambos documentos. A este respecto, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

4.1 Con respecto a la invención divulgada en la solicitud de patente de la referencia

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas estables que comprenden: (a) la base libre de atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, en donde la relación molar de antioxidante a base libre de atrasentán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 10:1 a 1:10; y (c) un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Como se describe en el párrafo [0032] de la memoria descriptiva, *"el atrasentán se degradará en la presencia de muchos excipientes comunes. Se cree que la hidrólisis, en particular una hidrólisis catalizada por ácido, y la oxidación son las vías de degradación primarias para dosis bajas de formas de dosificación sólidas no estabilizadas de atrasentán"*. El solicitante encontró por medio de ensayos de laboratorio que formular el atrasentán (o una sal del mismo) con un antioxidante puede superar la inestabilidad química del atrasentán (degradación) observada en las formas de dosificación farmacéuticas sólidas. Los antioxidantes adecuados incluyen antioxidantes que funcionan como agentes reductores y se oxidan a productos reducidos farmacéuticamente aceptables en la forma de dosificación y, en algunos aspectos, el antioxidante tiene un potencial de reducción de oxidación menor que el del atrasentán (aproximadamente 900 mV) (Ver los párrafos [0042] a [0044]).

Por lo menos en el Ejemplo 3, el solicitante mostró que la combinación de atrasentán, un antioxidante y un desintegrante de acuerdo con las características técnicas recitadas en la reivindicación 1 proporciona una mejora en la estabilidad del atrasentán. En particular, en el Ejemplo 3, se evaluó la estabilidad del atrasentán formulado con un desintegrante (crospovidona) en ausencia de antioxidante (es decir, relación molar de 1:0 en las Tablas 3 A-F) y en relaciones molares de atrasentán a antioxidante dentro del alcance de las reivindicaciones de 10:1, 5:1 y 1:1 (ver Tablas 3 A-F). El antioxidante ácido L-ascórbico se evaluó en las Tablas 3-A y 3-D, el antioxidante metabisulfito de sodio se evaluó en las Tablas 3-B y 3E y el antioxidante L-cisteína se evaluó en las Tablas 3-C y 3-F. La estabilidad se evaluó mediante un protocolo de ensayo acelerado (80°C a humedad ambiente) y se caracterizó por las impurezas generadas a los 7 días y a las 3 semanas en comparación con el tiempo 0 (Tablas 3 A-C) y por el porcentaje en peso del atrasentán restante a los 7 días y a las 3 semanas en comparación con el tiempo 0 (Tablas 3 D-F). Se demostró que las relaciones molares de base libre de atrasentán a antioxidante dentro del alcance de la reivindicación 1 proporcionan una mejora en la estabilidad del atrasentán.

Por lo tanto, el ejemplo 3 demuestra el efecto técnico superior y sorprendente logrado por la combinación reivindicada de atrasentán, un antioxidante y un desintegrante de mejorar la estabilidad del atrasentán, el cual no es enseñado ni sugerido por los documentos citados D1 y D2. En efecto, se aclara a su Despacho que contrario a lo que afirma el Examinador, el efecto técnico obtenido con la forma de dosificación recitada en la reivindicación 1 consiste en la estabilidad mejorada en lugar de simplemente la obtención de una forma de dosificación que comprende atrasentán.

Teniendo en cuenta lo anterior y que el efecto técnico sorprendente (estabilidad mejorada la cual no se deriva de las enseñanzas de los documentos citados) es considerado un indicio del nivel inventivo, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada. A continuación se demuestra en detalle el nivel inventivo de la forma de dosificación objeto de protección frente a D1 y D2.

4.2 Las reivindicaciones 1 a 49 son inventivas frente a las enseñanzas de D1 y D2

Los documentos WO 2006/034094 (D1) y WO 2006/034084 (D2) proporcionan una descripción muy general de la combinación de clorhidrato de atrasentán y al menos un excipiente seleccionado a partir de un listado de 24 excipientes que incluyen un antioxidante y un agente desintegrante. D1 y D2 no enseñan o sugieren: (a) el problema de la inestabilidad del atrasentán, (b) que un antioxidante podría ser eficaz para mejorar la estabilidad del atrasentán, o (c) cualquier relación entre el atrasentán y el antioxidante. Tampoco sugieren seleccionar específicamente un antioxidante y un desintegrante del listado extenso de excipientes, y su combinación con el atrasentán.

En vista de D1 y D2, resulta sorprendente e inesperado que la combinación seleccionada de (a) atrasentán, (b) un antioxidante formulado en una relación molar con la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10: 1 a 1:10, y (c) un desintegrante mejore la estabilidad del atrasentán. A partir de D1 y D2, una persona con conocimientos en la materia no habría realizado las múltiples selecciones de antioxidante y un desintegrante para combinarlos con atrasentán y además formular el atrasentán y el antioxidante en la relación reivindicada con cualquier predictibilidad o expectativa de éxito con el propósito de mejorar la estabilidad del atrasentán. Únicamente haciendo uso de una comprensión retrospectiva no permitida de las reivindicaciones de la presente invención utilizando la divulgación de la presente memoria descriptiva se podría decir que una persona con conocimientos en la materia, podría haber efectuado tales selecciones múltiples con el propósito de mejorar la estabilidad del atrasentán a partir de D1 y D2.

En efecto, se resalta a su Despacho que el Examinador no realizó de forma correcta el método problema solución toda vez que no se dedujo de forma correcta el problema técnico objetivo y el efecto técnico asociado a la diferencia técnica entre la presente invención y D1. Sin embargo, al tener en cuenta el problema técnico que se plantea en la presente invención y el efecto técnico asociado, es claro que la invención reivindicada no se deriva de forma obvia u evidente a partir del estado de la técnica cercano. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, la publicación se realizó en 20 de junio de 2016, razón por la cual como se modifica el pliego reivindicatorio, se realiza el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y nueve (49) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mmg

P4275

RESPUESTA OFICIO NO.9942

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida estable, CARACTERIZADA PORQUE comprende:

(a) base libre de atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, en donde la relación molar de antioxidante a base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 10:1 y 1:10; y

(c) un desintegrante farmacéuticamente aceptable.

2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende entre 0,25 mg y 1,25 mg de atrasentan, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el porcentaje en peso de atrasentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de dosificación es entre 0,05 por ciento en peso y 2,0 por ciento en peso en base al peso equivalente de la base libre de atrasentan, y la forma de dosificación además comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante es L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE el porcentaje en peso del antioxidante en la forma de dosificación es de entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso.

5. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación comprende además un aglutinante.

6. La forma de dosificación de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilpropilcelulosa, hidroxiethylpropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de aglutinante a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 2:1 y 25:1 basado en el peso equivalente de la base libre de atrasentán.

8. La forma de dosificación de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE el porcentaje en peso del aglutinante en la forma de dosificación es de entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso.

9. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE: la relación molar de antioxidante a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 5:1 y 1:5; y la relación ponderal de aglutinante a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 1:1 y 20:1 basado en el peso equivalente de la base libre de atrasentán.

10. La forma de dosificación de la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de desintegrante a antioxidante es de entre 60:1 y 3:1.

11. La forma de dosificación de la reivindicación 10, CARACTERIZADA

PORQUE el porcentaje en peso de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de dosificación es de entre un 0,3 por ciento en peso y un 0,8 por ciento en peso basado en el peso equivalente de la base libre de atrasentán.

12. La forma de dosificación de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación:

comprende entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso de antioxidante; y

además comprende entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso de aglutinante.

13. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación:

(a) comprende entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso de antioxidante;

(b) comprende entre un 75 por ciento en peso y un 99 por ciento en peso de diluyente;

(c) además comprende entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso de un aglutinante farmacéuticamente aceptable;

(d) comprende entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso del desintegrante;

(e) opcionalmente además comprende, entre un 0 por ciento en peso y un 1,5 por ciento en peso de un deslizante farmacéuticamente aceptable; y

(f) opcionalmente además comprende, entre un 0 por ciento en peso y un 5,0 por ciento en peso de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

14. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación es un comprimido.

15. La forma de dosificación de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación comprende además un aglutinante polimérico seleccionado del grupo que consiste en hidroximetilpropilcelulosa, hidroxietilpropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

16. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE el aglutinante polimérico es hidroxipropilmetilcelulosa.

17. La forma de dosificación de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE el porcentaje en peso de L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, en la forma de dosificación es de entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso.

18. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de aglutinante a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 2:1 y 25:1 basado en el peso equivalente de la base libre de atrasentán.

19. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE el porcentaje en peso del aglutinante en la forma de dosificación es de entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso.

20. La forma de dosificación de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de desintegrante a L-cisteína, o una sal o un éster

farmacéuticamente aceptable de la misma, es de entre 60:1 y 3:1.

21. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE:

la relación molar de L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 5:1 y 1:5; y

la relación ponderal de aglutinante a atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 1:1 y 20:1 basado en el peso equivalente de la base libre de atrasentán.

22. La forma de dosificación de la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de desintegrante a L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, es de entre 60:1 y 3:1.

23. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación comprende:

entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso de L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y

entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso de aglutinante.

24. La forma de dosificación de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el porcentaje en peso del desintegrante en la forma de dosificación es de entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso.

25. La forma de dosificación de la reivindicación 24, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación comprende entre 0,40 mg y 0,85 mg de

atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. La forma de dosificación de la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación:

- (a) comprende entre un 0,05 por ciento en peso y un 1,0 por ciento en peso de L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (b) comprende entre un 75 por ciento en peso y un 99 por ciento en peso de diluyente;
- (c) comprende entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso de aglutinante;
- (d) comprende entre un 1,0 por ciento en peso y un 10,0 por ciento en peso del desintegrante;
- (e) opcionalmente además comprende, entre un 0 por ciento en peso y un 1,5 por ciento en peso de un deslizante farmacéuticamente aceptable; y
- (f) opcionalmente además comprende, entre un 0 por ciento en peso y un 5,0 por ciento en peso de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

27. La forma de dosificación de la reivindicación 26, CARACTERIZADA PORQUE el aglutinante polimérico es hidroxipropilmetilcelulosa.

28. La forma de dosificación de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación es un comprimido.

29. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, comprende de 0.1 mg a 2 mg de base libre de atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, comprende de 0.25 mg a 1.25 mg de base libre de atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la relación molar de antioxidante a la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 5:1 y 1:5.

32. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la relación molar de antioxidante a la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 2:1 y 1:2.

33. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante es L-cisteína, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende además un aglutinante polimérico, donde la relación ponderal de aglutinante a la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 2:1 y 25:1.

35. La forma de dosificación de la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE la relación ponderal de aglutinante a la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 1:1 y 15:1.

36. La forma de dosificación de la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

37. La forma de dosificación de la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE, además comprende:

un diluyente farmacéuticamente aceptable, donde la forma de dosificación comprende de 70% en peso a 99 % en peso del diluyente; y

donde la forma de dosificación comprende de 1 % en peso a 10 % en peso del desintegrante, y donde la relación en peso del desintegrante al antioxidante es de 60:1 a 3:1.

38. La forma de dosificación de la reivindicación 37, CARACTERIZADA PORQUE, además comprende:

un deslizante farmacéuticamente aceptable, donde la forma de dosificación comprende entre 0,1 % en peso y 1,5 % en peso del deslizante; y

un lubricante farmacéuticamente aceptable, donde la forma de dosificación comprende entre 0,05 % en peso y 5 % en peso del lubricante.

39. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende:

entre 0,4 mg y 0,85 mg de base libre de atrasentán, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

en donde el antioxidante es L-cisteína, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la relación molar de L-cisteína, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, a la base libre de atrasentán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de entre 2:1 y 1:2.

40. La forma de dosificación de la reivindicación 39 CARACTERIZADA PORQUE comprende 0,75 mg de la base libre de atrasentan, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. La forma de dosificación de la reivindicación 39 CARACTERIZADA PORQUE La relación molar de L-cisteína a la base libre de atasentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1.1.

42. La forma de dosificación de la reivindicación 39, CARACTERIZADA PORQUE comprende además entre 1% en peso y 5% en peso de un aglutinante que se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

43. La forma de dosificación de la reivindicación 42, CARACTERIZADA PORQUE el aglutinante polimérico es hidroxipropilmetilcelulosa.

44. La forma de dosificación de la reivindicación 42, CARACTERIZADA PORQUE, además comprende:

entre 1 % en peso y 6 % en peso de un desintegrante que se selecciona de polivinilpirrolidona entrecruzada, almidón glicolado de sodio, croscarmelosa sódica; y

entre 85% en peso y 99% en peso de un diluyente que se selecciona de lactosa, manitol, isomaltosa celulosa microcristalina, fosfato dicalcico, y combinaciones de los mismos.

45. La forma de dosificación de la reivindicación 44, CARACTERIZADA PORQUE, el desintegrante es crospovidona y el diluyente es lactosa.

46. La forma de dosificación de la reivindicación 44, CARACTERIZADA PORQUE además comprende:

entre 0,1 % en peso y 0,8 % en peso de un deslizante; y

entre 0,5 % en peso y 2 % en peso de un lubricante.

47. La forma de dosificación de la reivindicación 46, CARACTERIZADA PORQUE el deslizante es dióxido de silicona y el lubricante es behenato de glicerilo.

48. La forma de dosificación de la reivindicación 39, CARACTERIZADA PORQUE el desintegrante es crospovidona y la forma de dosificación comprende entre 1 % en peso y 6 % en peso de crospovidona;

en donde la forma de dosificación además comprende:

entre 1% en peso y 5% en peso de hidroxipropil metilcelulosa;

entre 85 % en peso y 99 % en peso de lactosa;

entre 0.1% en peso y 0.8% en peso de dióxido de silicona; y

entre 0.5% en peso y 2 % en peso behenato de glicerilo.

49. La forma de dosificación de la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE la forma de dosificación es un núcleo de comprimido, donde dicho núcleo de comprimido además comprende una película de recubrimiento dispuesta sobre el mismo.