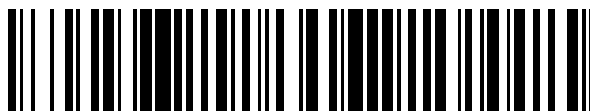


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 468**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2008 E 08717221 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2131818**

54 Título: **Nueva forma de dosificación**

30 Prioridad:

01.03.2007 US 892267 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.05.2014

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB**

72 Inventor/es:

**CLARKE, ALLAN JAMES;
CULLINGFORD, DAVID GEOFFREY y
LI, YU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 463 468 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva forma de dosificación

Esta invención se refiere a una nueva forma de dosificación, a un procedimiento para preparar la forma de dosificación y al uso de la forma de dosificación en medicina.

5 La Solicitud de Patente Internacional, Número de Publicación WO2004/056369 describe ciertos derivados de benzazepina que incluyen 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona.

El documento WO2004/056369 enseña que los derivados de benzazepina pueden formularse usando técnicas estándar. Sin embargo, no se describe explícitamente ninguna forma de dosificación que contenga 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona. Otro documento relevante de la técnica anterior incluye WO 2005/123723.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende:

a) 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

15 b) un estabilizante, que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-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 estabilizante; y

c) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La forma de dosificación puede adaptarse para la administración al paciente por cualquier ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas a (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastilla para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral tal como disoluciones estériles, suspensiones, implantes y polvos para reconstituir; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal y vaginal tal como supositorios, pesarios y espumas; (5) administración por inhalación e intranasal tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y disoluciones (pulverizadores y gotas); y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, gotas, aerosoles, espumas y geles. (7) administración ocular tal como gotas, pomadas, pulverizadores, suspensiones e insertos; y (8) administración bucal y sublingual tal como pastillas para chupar, parches, pulverizadores, gotas, chicles y comprimidos.

En el contexto de esta invención, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier material farmacéuticamente aceptable presente en la forma de dosificación diferente a 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el estabilizante. Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida, e incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes y superdisgregantes, lubricantes, agentes mejoradores del flujo, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del aroma, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, agentes modificadores del caudal, conservantes, tensioactivos. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación. Las directrices para la selección de excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

45 En una realización, la invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un estabilizante y un diluyente. Diluyentes adecuados incluyen sacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, dextrosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo manitol, sorbitol), almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación puede comprender además otros excipientes convencionales tales como aglutinantes, disgregantes, lubricantes y mejoradores de flujo. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, polivinilpirrolidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e

5 hidroxipropilmetilcelulosa). Disgregantes adecuados incluyen almidones, polivinilpirrolidona reticulada, glucolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio y estearato de calcio. Agentes mejoradores del flujo adecuados incluyen talco o dióxido de silicio coloidal. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un recubrimiento exterior que puede tener propiedades cosméticas o funcionales.

En un aspecto más particular, la presente invención proporciona una forma de dosificación para administración oral que comprende un comprimido portador, estando dicho comprimido portador cubierto al menos parcialmente por una película que comprende:

10 a) 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

b) un estabilizante, que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-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 estabilizante.

15 En el contexto de esta solicitud, el término "comprimido portador" se refiere a un comprimido que está esencialmente libre de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Típicamente, el comprimido no contiene ningún agente terapéutico, aunque las realizaciones en que el comprimido portador contiene uno o más agentes terapéuticos están englobadas por la invención.

20 La composición del comprimido portador no es importante con tal que sea farmacéuticamente aceptable. El comprimido portador deberá, sin embargo, ser de un tamaño y forma apropiados para funcionar como un comprimido para administración oral. Puede usarse cualquier tipo de comprimido, por ejemplo, los descritos en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, 2005 (Ed. D. B. Troy). En una realización, el comprimido portador se forma por tecnología de compresión convencional y comprende hasta 100% p/p de diluyente, o una mezcla de diluyentes. Diluyentes convencionales incluyen sacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, dextrosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo manitol, sorbitol), almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. El comprimido puede contener además hasta 100% p/p de aglutinante, o una mezcla de aglutinantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, polivinilpirrolidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa). Los comprimidos portadores pueden contener además otros excipientes convencionales tales como lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio y estearato de calcio) y agentes mejoradores del flujo (por ejemplo talco o dióxido de silicio coloidal). En una realización, lubricantes y agentes mejoradores del flujo, están cada uno presente en una cantidad de hasta 10% p/p, más particularmente hasta 5% p/p. En otra realización, los sustratos formados por moldeo por inyección tales como comprimidos moldeados o envolturas de cápsulas pueden usarse como comprimidos portadores. Materiales termoplásticos adecuados para moldeo por inyección incluyen hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metacrilatos y poli(acetato de vinilo).

40 En una realización, el comprimido portador es un comprimido que comprende celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel PH-102), almidón pregelatinizado (por ejemplo Starch 1500) y estearato de magnesio. En una realización más particular, el comprimido portador tiene la siguiente composición:

Excipiente	% p/p
Celulosa Microcristalina (por ejemplo Avicel PH-102)	90
Almidón pregelatinizado (por ejemplo Starch 1500)	9
Estearato de magnesio	1

45 En una realización alternativa, el sustrato portador puede formularse de manera que se disgregue en la boca cuando se administra de forma oral, un llamado "comprimido de disgregación oral" o sustrato "ODT". De manera alternativa, el sustrato portador puede formularse para disgregarse en agua, un llamado "comprimido de rápida disolución" o sustrato "FDT".

50 El comprimido portador proporciona un sustrato o soporte para la película. En una realización, los comprimidos portadores están recubiertos para evitar esencialmente la absorción de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por los comprimidos portadores. Sin embargo, realizaciones en que hay absorción de la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-

benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por los comprimidos de transporte, están englobadas por la invención.

5 Recubrimientos adecuados para comprimidos portadores incluyen recubrimientos pelliculares acuosa tal como los disponibles comercialmente por Colorcon, por ejemplo, los recubrimientos Opadry® (“OPADRY BLANCO 00F18484” u “OPADRY BLANCO YS-1-7003”). Otros recubrimientos adecuados incluyen Surelease® (etilcelulosa). La forma de dosificación puede estar recubierta alternativamente con una película de material polimérico gastrorresistente y enterosoluble. Materiales poliméricos adecuados incluyen acetofalato de celulosa, acetopropionato de celulosa, trimelitato de celulosa y copolímeros acrílicos y metacrílicos. Pueden añadirse colorantes.

10 En una realización, el comprimido portador está recubierto con una película protectora con una ganancia en peso de 2-6%.

15 Se apreciará que, en realizaciones donde el comprimido portador está recubierto para impedir esencialmente la absorción de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, la película protectora seleccionada no debe ser soluble en el disolvente usado durante el proceso de fabricación de la forma de dosificación. Por ejemplo, cuando se usa un sistema disolvente acuoso, una película protectora acuosa (como una Opadry®) se disgregará inmediatamente y un recubrimiento no soluble en agua (por ejemplo Surelease® o Eudragit®) es apropiado.

20 En una realización, la película que contiene 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables solo recubre parcialmente el comprimido portador. En una realización más particular, los comprimidos portadores se han dado forma para contener una o más cavidades o depresiones. En dichas realizaciones, la película que contiene 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede estar presente esencialmente dentro de la cavidad del comprimido portador.

25 La forma de dosificación y/o película que cubre al menos parcialmente el comprimido portador comprende 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona (la “base libre”) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En el contexto de esta invención, la referencia a la base libre o la sal farmacéuticamente aceptable engloba solvatos e hidratos de la base libre o la sal farmacéuticamente aceptable.

La 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona puede prepararse según procedimientos conocidos, tales como los descritos en el documento WO2004/056369. La descripción del documento WO2004/056369 se incorpora en este documento por referencia.

30 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona incluyen sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluensulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo 2-naftalenosulfonato) o hexanoato. Dichas sales pueden formarse por reacción con el ácido apropiado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que puede aislarse, por ejemplo, por cristalización y filtración.

La forma de dosificación y/o película puede contener la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable (estequiométrica o no estequiométrica), o cualquier mezcla de éstas. En una realización, la forma de dosificación contiene la base libre. En una realización, la película contiene la base libre.

40 En una realización de la invención, la forma de dosificación y/o la película contiene entre 1 µg y 1 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona cuando se mide como la cantidad de base presente (esto es, excluyendo cualquier cantidad de ácido añadido para formar sales). En una realización más particular, la forma de dosificación y/o la película contiene entre 1 µg y 200 µg, más particularmente entre 1 µg y 100 µg e incluso más particularmente entre 2 µg y 100 µg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona, cuando se mide como la cantidad de base libre presente.

45 La forma de dosificación y/o la película contiene adicionalmente un estabilizante farmacéuticamente aceptable que reduce la degradación de la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en la forma de dosificación que contiene el estabilizante cuando se compara con la forma de dosificación que carece del estabilizante. La degradación de la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-pirrolidinona (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en la forma de dosificación puede analizarse midiendo el contenido total de impureza/producto de degradación de la forma de dosificación usando un HPLC de gradiente, usando el método descrito posteriormente. El lector experto apreciará que, con la excepción de la presencia o ausencia de estabilizante, las formas de dosificación serían, por otro lado, comparables, y se habrían almacenado bajo condiciones similares para periodos similares de tiempo.

55 En una realización, el contenido medio total de impureza/producto de degradación calculado de al menos 3 muestras de la forma de dosificación que contiene estabilizante almacenadas 1 mes a 40°C, 75% de humedad relativa, es al menos 50% menor que el contenido medio total de impureza/producto de degradación calculado de al menos 3

muestras de una forma de dosificación comparable que carece de dicho estabilizante que se almacenó en condiciones comparables.

5 En otra realización, el contenido medio total de impureza/producto de degradación de al menos 3 muestras de la forma de dosificación que contiene estabilizante cuando se almacena a 30°C, 65% de humedad relativa durante un periodo de 3 meses, no excedería el 10%, más particularmente el 5%.

10 Ciertos antioxidantes farmacéuticamente aceptables pueden actuar como estabilizantes en el contexto de la presente invención. Antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos descritos en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, 2000 (Ed. A.H. Kibbe). En una realización, el estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico y sus sales, bicarbonato sódico, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. También pueden usarse en la presente invención combinaciones de estabilizantes.

En una realización, el estabilizante es ácido cítrico y, opcionalmente, hidroxianisol butilado. En una realización, la película contiene ácido cítrico y, opcionalmente, hidroxianisol butilado.

15 El estabilizante o los estabilizantes deben estar presentes en la forma de dosificación y/o película en una cantidad suficiente para reducir la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones que comprenden ácido cítrico, la razón molar de la base libre al ácido cítrico está en el intervalo de 1,5 : 1 a 1 : 500.

20 La película puede contener adicionalmente un formador de película, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol de vinilo), polivinilpirrolidona, carragenano (kappa, iota o lambda), gelatina, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), pululano o polímero acrílico (por ejemplo EUDRAGIT grados RL, RS, E, L, S, FS30D) o cualquiera de sus combinaciones. En una realización, el formador de película es hidroxipropilcelulosa. Será evidente a un experto en la técnica, que cualquier formador de película incluido en la forma de dosificación sería soluble en el disolvente usado durante su producción.

25 La película puede contener adicionalmente otros excipientes. Por ejemplo, se ha encontrado que ciertos sistemas de disolventes, tales como los sistemas acuosos, necesitan la adición de tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos (20, 40, 80), Triton 100, laurilsulfato sódico o tiloxopol) y/o agentes antiespumantes (polidimetilsiloxano o dimeticona). Por lo tanto, en una realización adicional, la película contiene adicionalmente uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes antiespumantes.

30 La forma de dosificación puede estar recubierta adicionalmente. Recubrimientos adecuados incluyen los enumerados anteriormente como adecuados para recubrir el comprimido portador. En una realización, la forma de dosificación está recubierta a una ganancia de peso de 2-6%.

35 La forma de dosificación puede empaquetarse adicionalmente en un ambiente bajo en oxígeno. Esto puede alcanzarse por inclusión de un captador de oxígeno en el empaquetado de la forma de dosificación. Captadores de oxígeno adecuados incluyen PharmaKeep® KH y KD (disponibles comercialmente por Sud Chemie) y el captador con especialidad en oxígeno StabilOx™ (disponible comercialmente por Multisorb Technologies). De manera alternativa, las formas de dosificación pueden empaquetarse en botellas que son impermeables al oxígeno.

También pueden usarse blísteres de aluminio-aluminio para empaquetar las formas de dosificación en un ambiente bajo en oxígeno.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar la forma de dosificación de la invención. El método comprende repartir una disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante en un comprimido portador. Cualquier disolvente puede usarse con tal que el estabilizante y cualquier otro excipiente presente en la película sea soluble en el disolvente. El disolvente es típicamente volátil, y debe ser farmacéuticamente aceptable en las cantidades (residuales) en la que aparezca en la forma de dosificación acabada.

45 Disolventes adecuados incluyen agua, disolventes orgánicos, propelentes, gases licuados y siliconas volátiles. En una realización, la disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el estabilizante, se prepara usando un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, acetona, ácido acético o cloruro de metileno. También pueden usarse mezclas de disolventes (por ejemplo, agua-etanol). En una realización, el disolvente es metanol.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona una disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante en un sistema disolvente. En una realización, la disolución o suspensión comprende adicionalmente uno o más formadores de película y/o tensioactivos y/o agentes antiespumantes. En otra realización, el disolvente es un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, acetona, ácido acético o cloruro de metileno, más particularmente metanol.

En ciertas realizaciones en la que el estabilizante es ácido cítrico, éste está presente en la disolución o suspensión en una cantidad de 2-3% p/v, particularmente 3% p/v. En ciertas realizaciones en las que el estabilizante es hidroxianisol butilado, éste está presente en la disolución o suspensión en una cantidad de 0,01-0,1% p/v, particularmente 0,02% p/v.

- 5 En ciertas realizaciones en que el formador de película en hidroxipropilcelulosa, está presente en la disolución o suspensión en una cantidad de 4-6% p/v, particularmente 4% p/v.

10 El comprimido portador y la disolución/suspensión repartida pueden calentarse (por ejemplo en un horno de aire forzado) para evaporar el líquido en exceso y da por resultado la formación de una película sobre al menos una parte de la superficie del comprimido portador. La forma de dosificación puede después recubrirse opcionalmente con película según los métodos conocidos en la técnica.

15 El comprimido portador usado en el método para preparar la forma de dosificación puede tener una cavidad o depresión que proporciona un colector para que la disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el estabilizante se deposite después de dispensarse. Típicamente, se emplean comprimidos bicóncavos que tienen cavidades en las dos caras del comprimido. Las dos cavidades pueden usarse para recibir la disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante. De manera alternativa, una de las cavidades puede usarse para recibir una disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el estabilizante, y la cavidad restante puede usarse para recibir una disolución o suspensión de otro agente terapéutico para producir una forma de dosificación que contiene dos agentes terapéuticos diferentes. En una realización adicional, las disoluciones de diferentes agentes terapéuticos pueden estar en capas una encima de la otra.

25 La forma de dosificación de la presente invención puede producirse usando el aparato descrito en el documento WO2005/12356, cuya publicación se incorpora en este documento en su totalidad. Más particularmente, la forma de dosificación de la presente invención puede producirse mediante un aparato que contiene un módulo de reparto para repartir con precisión una cantidad predeterminada de la disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el estabilizante en los comprimidos portadores. El aparato puede tener también un miembro de contención para contener los comprimidos portadores, que puede moverse continuamente a lo largo del aparato mientras el módulo de reparto reparte la disolución/suspensión en cada uno de los comprimidos portadores.

30 El aparato puede tener además un sistema de secado que seca o evapora disolvente de la disolución/suspensión depositada en cada uno de los comprimidos portadores. El miembro de contención puede moverse continuamente a lo largo del aparato mientras el sistema de secado seca la dosis en cada uno de los comprimidos portadores. El sistema de secado puede secar la dosis mediante el uso de aire caliente, calentamiento infrarrojo o microondas.

35 El aparato puede también tener un sistema de recubrimiento que aplica un recubrimiento sobre la forma de dosificación. El sistema de recubrimiento puede tener un mecanismo de impresión por tampón o un pulverizador que aplica el recubrimiento a cada uno de los sustratos portadores. El miembro de contención puede moverse continuamente a lo largo del aparato mientras el sistema de recubrimiento aplica el recubrimiento en cada uno de los comprimidos portadores. El aparato puede también tener un secador del recubrimiento que seca el recubrimiento en cada uno de los comprimidos portadores.

Será evidente que el aparato descrito anteriormente podría procesar de nuevo comprimidos portadores cualquier número de veces para añadir disoluciones o suspensiones de diferentes agentes terapéuticos. De manera alternativa, el aparato podría tener sistemas de reparto adicionales en series para añadir cada una de las disoluciones/suspensiones a los comprimidos portadores.

45 La 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas H₃ que tienen propiedades terapéuticas útiles. Más particularmente, la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona y sus sales farmacéuticamente aceptables, se cree que son de uso potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, demencia (que incluye demencia del cuerpo de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deficiencia cognitiva ligera, déficit cognitivo, epilepsia, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (que incluye fatiga), ictus, dolor de origen neuropático (que incluye neuralgias, neuritis y dolor de espalda), dolor inflamatorio (que incluye osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo y dolor de espalda) y trastornos del sueño (que incluye hipersomnolencia, somnolencia excesiva por el día, narcolepsia, déficits de sueño asociados con la enfermedad de Parkinson y fatiga, especialmente en esclerosis múltiple); trastornos psiquiátricos que incluyen trastornos psicóticos (tales como esquizofrenia (particularmente déficit cognitivo de esquizofrenia) y trastorno bipolar), trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión (que incluye trastorno depresivo principal), ansiedad y adicción; y otras enfermedades, que incluyen la obesidad y trastornos gastrointestinales.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona la forma de dosificación para usar en terapia. Más particularmente, la invención proporciona la forma de dosificación para usar en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en particular trastornos neurológicos y psiquiátricos.

5 La invención proporciona además un método de tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en mamíferos que incluyen seres humanos, que comprende administrar al que lo sufre la forma de dosificación de la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de la forma de dosificación de la invención para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores.

10 La 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Cuando se pretende usar la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, puede usarse en combinación con medicamentos reivindicados por ser útiles como o bien modificadores de la enfermedad o tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos adecuados de dichos agentes terapéuticos diferentes pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo los conocidos por modificar la transmisión colinérgica tales como los agonistas o moduladores alostéricos del receptor muscarínico M1, antagonistas muscarínicos M2, inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, hidrocloreuro de donepezil y rivastigmina), agonistas o moduladores alostéricos de receptor de nicotina (tales como agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 7$ o agonistas o moduladores alostéricos de $\alpha 4\beta 2$), agonistas de PPAR (tales como agonistas de PPAR γ), agonistas parciales del receptor 5-HT $_4$, antagonistas del receptor 5-HT $_6$ o antagonistas del receptor 5HT1A y antagonistas o moduladores del receptor NMDA, o agentes modificadores de la enfermedad tales como inhibidores de β o γ -secretasa.

25 Cuando se pretende usar la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de la narcolepsia, puede usarse en combinación con medicamentos reivindicados por ser útiles como tratamientos para la narcolepsia. Ejemplos adecuados de dichos agentes terapéuticos diferentes incluyen modafinil, armodafinil y bloqueantes de la absorción de monoamina.

30 Cuando se pretende usar la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de esquizofrenia, puede usarse en combinación con medicamentos reivindicados por ser útiles como tratamientos de esquizofrenia que incluyen i) antipsicótico que incluyen antipsicótico típicos (por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina), antipsicótico atípicos (por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona, amisulprida y aripirazol), inhibidores del transportador de glicina 1 y ligandos del receptor metabotrópico; ii) fármacos para los efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo anticolinérgicos (tales como benztropina, biperidén, prociclidina y trihexifenidilo) y dopaminérgicos (tales como amantadina); iii) antidepresivos que incluyen inhibidores de la reabsorción de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, dapoxetina y sertralina), inhibidores duales de la reabsorción de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, duloxetina y milnacipran), inhibidores de la reabsorción de noradrenalina (tal como reboxetina), antidepresivos tricíclicos (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina), inhibidores de monoaminaoxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenezina y tranilcipromina), y otros (tal como bupropion, mianserina, mirtazepina, nefazodona y trazodona); iv) ansiolíticos que incluyen benzodiazepinas tal como alprazolam y lorazepam; y v) potenciadores cognitivos, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina).

45 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una forma de dosificación que comprende un comprimido portador cuyo comprimido portador está recubierto al menos parcialmente por una película que comprende 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante, cuya forma de dosificación comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales.

50 Será evidente que el agente terapéutico adicional puede estar presente en el comprimido portador. De manera alternativa, como se trata anteriormente, una película que contiene agentes terapéuticos adicionales puede depositarse en el comprimido portador. Donde el comprimido portador tiene dos cavidades, una cavidad puede contener la película que contiene 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante, y la segunda cavidad puede contener la película que contiene el agente o agentes terapéuticos adicionales. De manera alternativa, las películas que contienen 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o uno de sus sales farmacéuticamente aceptables y un estabilizante, y el agente terapéutico adicional pueden estar en una capa encima de la otra.

55 Cuando la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente al mismo estado de enfermedad, la dosis de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-

pirrolidinona (o su sal farmacéuticamente aceptable) puede diferir de la que se usa cuando la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona (o su sal farmacéuticamente aceptable) se formula sola. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

Ejemplos

5 **Ejemplo 1: Preparación de comprimidos redondos que contienen 0,05 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona**

Los componentes del núcleo se pasaron a través de una criba de malla 30 nominal y después se mezclaron juntos en un mezclador adecuado y se comprimieron en una prensa rotatoria de comprimidos para producir comprimidos bicóncavos redondos con un diámetro de 9,525 mm y una profundidad de aproximadamente 0,8 mm entre ambos
10 lados del comprimido. La compresión se siguió por el desempolvado y la comprobación del metal. Los comprimidos se transfirieron después a un recipiente de recubrimiento y se revistieron a una ganancia de 4% (p/p) diana.

La composición de los comprimidos portadores se da a continuación:

Núcleo

Componente	Peso (mg)
Celulosa microcristalina (Avicel PH -102)	210
Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	21
Estearato de magnesio	2,3
Total	233,3

Recubrimiento pelicular

Componente	Peso (mg)
Opadry Blanco YS-1-7003	9,3
Agua purificada	c.s.*
Total	242,6
* Retirado durante el procesamiento.	

15 La disolución portadora se preparó disolviendo 4 g de hidroxipropilcelulosa (Grado EF; HPC), 2 g de ácido cítrico anhidro y 0,02 g de hidroxianisol butilado (BHA) en metanol, filtrando a través de un filtro de 10 micras y después llevando el volumen final a 100 ml con metanol.

20 Se disolvió 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la disolución portadora con un sonicador hasta que se obtuvo una disolución uniforme con una concentración final de 5 mg/g (p/p).

Se repartieron 10 mg de disolución de dosificación en cada comprimido en una serie de comprimidos portadores. Los comprimidos se secaron en un horno de aire forzado a -40°C durante 10-20 minutos.

La composición de los comprimidos terminados es como sigue:

Componente	Peso (mg)
1-{6-[(3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona	0,05
Transporte (4% de HPC/2% de ácido cítrico/0,02% de BHA en metanol*)	0,6
Comprimido portador	242,6
Total	243,3
* eliminado durante el procedimiento de fabricación	

Ejemplos 2-4: Preparación de comprimidos redondos que contienen 0,002 mg, 0,01 mg o 0,2 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona

5 Los comprimidos que contienen 0,002 mg, 0,01 mg o 0,2 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 1 excepto que la concentración de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la disolución de dosificación se varió.

Ejemplo 5: Preparación de comprimidos ovalados que contienen 1 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona

10 Los componentes del núcleo se pasaron a través de una criba de malla 30 nominal y después se mezclaron juntos en un mezclador adecuado y se comprimieron en una prensa rotatoria de comprimidos para producir comprimidos bicóncavos ovalados con dimensiones de 15,9 mm x 8 mm x 3,4 mm con unos aproximadamente 0,9 mm entre ambos lados del comprimido. La compresión se siguió por el desempolvado y la comprobación del metal. Los comprimidos se transfirieron después a un recipiente de recubrimiento y se revistieron a una ganancia de 4% (p/p) diana.

15 La composición de los comprimidos portadores se da a continuación:

Núcleo

Componente	Peso (mg)
Celulosa microcristalina (Avicel PH -102)	286,2
Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	28,6
Estearato de magnesio	3,2
Total	318,0

Recubrimiento pelicular

Componente	Peso (mg)
Opadry Blanco 00F18484	12,7
Agua purificada	c.s.*
Total	330,7
* Retirado durante el procesamiento.	

20 La disolución portadora se preparó disolviendo 4 g de hidroxipropilcelulosa (Grado EF; HPC), 2 g de ácido cítrico anhidro y 0,02 g de hidroxianisol butilado (BHA) en metanol, filtrando a través de un filtro de 10 micras y después llevando el volumen final a 100 ml con metanol.

Se disolvió 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la disolución portadora con un sonicador hasta que se obtuvo una disolución uniforme con una concentración final de 35 mg/g (p/p).

25 Se repartieron 28,5 mg de disolución de dosificación en cada comprimido en una serie de comprimidos portadores. Los comprimidos se secaron en un horno de aire forzado a ~50°C durante 10-20 minutos. Si fuera necesario o deseable, la temperatura de secado se puede elevar p. ej. hasta ~60°C y/o la duración del secado se puede prolongar hasta asegurar la evaporación adecuada del disolvente.

La composición de los comprimidos terminados es como sigue:

Componente	Peso (mg)
1-{6-[(3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona	1
Transporte (4% de HPC/2% de ácido cítrico/0,02% de BHA en metanol*)	1,72
Comprimido portador	330,7
Total	333,42
* eliminado durante el procedimiento de fabricación	

Ejemplo 6: Preparación de comprimidos redondos que contienen 0,01 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona

- 5 Los componentes del núcleo se pasaron a través de una criba de malla 30 nominal y después se mezclaron juntos en un mezclador adecuado y se comprimieron en una prensa rotatoria de comprimidos para producir comprimidos biconcavos redondos con un diámetro de 7,9 mm y una profundidad de aproximadamente 0,8 mm entre ambos lados del comprimido. La compresión se siguió por el desempolvado y la comprobación del metal. Los comprimidos se transfirieron después a un recipiente de recubrimiento y se revistieron a una ganancia de 4% (p/p) diana.
- 10 La composición de los comprimidos portadores se da a continuación:

Núcleo

Componente	Peso (mg)
Celulosa microcristalina (Avicel PH -102)	162
Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	16,2
Estearato de magnesio	1,8
Total	180

Recubrimiento pelicular

Componente	Peso (mg)
Opadry Blanco YS-1-7003	7,2
Agua purificada	c.s.*
Total	187,2
* Retirado durante el procesamiento.	

- 15 La disolución o portador se preparó disolviendo 5 g de hidroxipropilcelulosa (Grado EF; HPC), y 3 g de ácido cítrico anhidro en metanol, filtrando a través de un filtro de 10 micras y después llevando el volumen final a 100 ml con metanol.
- Se disolvió 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la disolución portadora con un sonicador (y además usando un agitador magnético) hasta que se obtuvo una disolución uniforme con una concentración final de 12,5 mg/g (p/p).
- 20 Se repartieron 4 mg de disolución de dosificación en cada comprimido en una serie de comprimidos portadores. Los comprimidos se secaron en un horno de aire forzado a ~50°C durante 10-20 minutos.

La composición de los comprimidos terminados es como sigue:

Componente	Peso (mg)
1-{6-[(3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona	0,01
Transporte (5% de HPC/3% de ácido cítrico en metanol*)	0,4
Comprimido portador	187,2
Total	187,6
* eliminado durante el procedimiento de fabricación	

Ejemplos 7-11: Preparación de comprimidos redondos que contienen 0,002 mg, 0,005 mg, 0,02 mg, 0,05 mg o 0,1 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona

5 Los comprimidos que contienen 0,002 mg, 0,005 mg, 0,02 mg, 0,05 mg o 0,1 mg de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 6 excepto que la concentración de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona en la disolución portadora se varió.

10 Los siguientes ejemplos (Ejemplo 12 y Ejemplo 13) son representativos de un comprimido de ejemplo que puede prepararse de acuerdo con la invención:

Ejemplo 12: Preparación de un Sustrato portador de Comprimido que se Disgrega Oralmente (ODT)

a) Preparación de un Sustrato portador ODT

15 StarLac y Neotame se pasaron a través de una criba de malla 20 nominal. La mezcla y el aroma de menta no tamizado se transfieren a un mezclador adecuado y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos. Se pasa estearato de magnesio a través de una criba de malla 30 nominal, se transfiere al mezclador y la mezcla entera se mezcla durante aproximadamente 2 minutos. Los pesos de material usados se calculan de los porcentajes de pesos dados en la tabla A. La mezcla se comprime para encontrar las especificaciones deseadas (por ejemplo, comprimidos redondos, bicóncavos, intervalo de diámetro de ~8 mm a ~9,5 mm) en una presa rotatoria adecuada utilizando utillaje de comprimido adecuado. Los comprimidos se pasan a través de un desempolvador y un comprobador de metal.

Tabla A

COMPOSICIÓN	ESPECIFICACIÓN	% (p/p)	FUNCIÓN
StarLac*	No compendiada	98,5%	Diluyente
Aroma de menta	No compendiada	0,9%	Aroma
Neotame	NF	0,1%	Edulcorante
Estearato de magnesio	Ph. Eur./USP-NF/JP	0,5%	Lubricante

* StarLac: mezcla de 85% de monohidrato de alfa-lactosa (Ph. Eur./USP-NF) y 15% de almidón de maíz (Ph. Eur./USP-NF)

b) Preparación del recubrimiento de etilcelulosa para la aplicación al comprimido por Impresión con Tampón

25 Se disuelve etilcelulosa en metanol con agitación, y se añade citrato de trietilo. Los pesos del material usado se calculan a partir de los porcentajes de peso dados en la Tabla B. Se añade metanol suficiente para traer al punto exacto en base a p/p. La disolución se transfiere al recipiente de tinta de una máquina de impresión con tampón equipado con un cliché de imagen adecuado con una imagen redonda, de diámetro ligeramente menor que el diámetro actual del comprimido. Un tampón de polímero adecuado se instaló para encajar la placa de la imagen del cliché. Los comprimidos se presentan al impresor de tampón en una serie definida, marcando el cliché. El impresor de tampón puede aplicar 2-4 impactos al comprimido portador para aplicar un recubrimiento que proporcionará una

30

capa protectora para mitigar la infiltración de disolvente en el sustrato portador no recubierto durante el proceso de reparto de líquido.

Tabla B

COMPOSICIÓN	ESPECIFICACIÓN	% (p/p)	FUNCIÓN
Etilcelulosa	NF	30	Recubrimiento de la barrera protectora
Citrato de Trietilo	Ph. Eur/USP-NF	1,67	Plastificador
Metanol	Ph. Eur/USP-NF	c.s.*** a 100	Vehículo

*** Metanol eliminado por evaporación.

5 **Ejemplo 13: Preparación Alternativa de un Sustrato portador de Comprimido que se Disgrega Oralmente (ODT)**

Manitol, crospovidona XL, xilitol y Neotame se pasan a través de una criba de malla 20 nominal, la mezcla y el Aroma de Menta no tamizado se transfiere a un mezclador adecuado y se mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Se pasa estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal a través de una criba de malla 30 nominal, se transfiere al mezclador y la mezcla entera se mezcla durante aproximadamente 2 minutos. Los pesos de material usados se calculan a partir de los porcentajes de peso dados en la Tabla C. La mezcla se comprime para encontrar las especificaciones deseadas (por ejemplo comprimidos redondos, bicóncavos, intervalo de diámetro de ~8 mm a ~9,5 mm) en una prensa rotatoria adecuada utilizando un utillaje de comprimido apropiado. Los comprimidos se pasan a través de un desempolvador y un comprobador de metal.

15 Un recubrimiento de etilcelulosa puede prepararse y aplicarse como se describe para el Ejemplo 12.

Tabla C

COMPOSICIÓN	ESPECIFICACIÓN	% (p/p)	FUNCIÓN
manitol (Grado 300 de Compresión Directa)	Ph. Eur/USP-NF/JP	73,15%	Diluyente/edulcorante
Crospovidona XL	Ph. Eur/USP-NF	20,00%	disgregante
Xilitol (Grado 300 para Compresión Directa)	Ph. Eur/USP-NF/JP	5,00%	Diluyente/edulcorante
Aroma de menta	No compendio	0,90%	Aroma
Neotame	NF	0,10%	Edulcorante
Estearato de magnesio	Ph. Eur/USP-NF/JP	0,75%	Lubricante
Dióxido de silicio coloidal	Ph. Eur/USP-NF/JP	0,10%	Lubricante

PROPIEDADES: La estabilidad de la sustancia farmacológica en los comprimidos se puede ensayar como se indica a continuación:

20 Disolver 5 comprimidos en diluyente (1:9 acetonitrilo: ortofosfato diácido de potasio 50 mM, ajustado a pH 3 con ácido ortofosfórico) para producir una concentración final de agente activo entre 1-10 µg/ml y sonicar durante 10 minutos. Comprobar la completa disgregación y sonicar adicionalmente si se requiere. Dejar enfriar a temperatura ambiente y después centrifugar una alícuota de la muestra a 14.000 rpm. Preparar muestras usando comprimidos placebo para actuar como muestras de control.

25 Usando las siguientes condiciones del instrumento, equilibrar el sistema cromatográfico con A al 95%, B al 5%. Grabar los cromatogramas para los preparados de muestra y placebo.

Columna: XBridge C18 3 µM 15 cm x 4,6 mm d.i.

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil A: bicarbonato de amonio 10 mM, pH 10 con amoniaco.

ES 2 463 468 T3

Fase móvil B: Acetonitrilo

Caudal: 1 ml/min

Detector de longitud de onda: 250 nm

volumen de inyección: 100 µl

5 Perfil de Gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0	95	5
5	95	5
30	30	70
30,1	95	5

10 Después de la comparación de los cromatogramas para identificar impurezas/productos de degradación, el porcentaje de contenido de cada impureza/producto de degradación en las inyecciones de control y muestra pueden calcularse dividiendo el área del pico de la impureza/producto de degradación mediante la suma total del pico para 1{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona y todas las impurezas/productos de degradación, y multiplicando por 100.

15 El contenido total de impureza/producto de degradación puede calcularse sumando el porcentaje de contenido de cada impureza/producto de degradación presente. Típicamente, solo impurezas/productos de degradación presentes en una cantidad de más que o igual a 0,05 o 0,03%, se incluyen en el cálculo del contenido total de impurezas/producto de degradación.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación para administración oral que comprende un comprimido portador, donde dicho comprimido portador está al menos parcialmente cubierto con una película que comprende:
- 5 a) 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) un estabilizante, que reduce la degradación de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-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 estabilizante;
- 10 donde dicho estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico y sus sales, bicarbonato de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
2. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 1, en donde la película contiene adicionalmente un formador de película.
3. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 2, en donde el formador de película es hidroxipropilcelulosa.
- 15 4. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde dicho comprimido portador tiene al menos una cavidad.
5. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 4, en donde dicha película está presente en dicha cavidad de dicho comprimido portador.
- 20 6. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde sustancialmente no hay absorción de la 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma por el comprimido portador.
7. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 6, en donde dicho comprimido portador está recubierto.
- 25 8. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene entre 1 µg y 1 mg 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.
9. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona como base libre.
- 30 10. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho estabilizante es ácido cítrico y opcionalmente hidroxianisol butilado.
11. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho estabilizante es ácido cítrico, y en donde la razón molar de base libre 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona a ácido cítrico está dentro del intervalo 1,5 : 1 a 1 : 500.
- 35 12. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde 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.
13. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha forma de dosificación está además revestida.
- 40 14. Una forma de dosificación para administración oral según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el comprimido portador es un comprimido que comprende celulosa microcristalina (p. ej. Avicel PH-102), almidón pregelatinizado (p. ej. Almidón 1500) y estearato de magnesio.
15. Una forma de dosificación para administración oral según la reivindicación 14 en donde el comprimido portador comprende 90% de celulosa microcristalina (p. ej. Avicel PH-102), 9% de almidón pregelatinizado (p. ej. Starch 1500) y 1% de estearato de magnesio.
- 45 16. Un método para producir una forma de dosificación para administración oral como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende dispensar una disolución o suspensión de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un estabilizante sobre un comprimido portador.
- 50 17. Un método según la reivindicación 16, en donde la disolución 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 estabilizante

se prepara usando un disolvente orgánico que es metanol, etanol, acetona, ácido acético o cloruro de metileno.

18. Un método según la reivindicación 16 o 17, en donde el estabilizante es ácido cítrico, y está presente en la disolución o suspensión en una cantidad de 2-3% p/v.

5 19. Un método según la reivindicación 16, 17 o 18, en donde, en la forma de dosificación, el comprimido portador está al menos parcialmente cubierto por una película como se ha definido en la reivindicación 1, y en donde la película contiene adicionalmente un formador de película que es hidroxipropilcelulosa, y en donde, en el método, la hidroxipropilcelulosa está presente en la disolución o suspensión en una cantidad de 4-6% p/v.

10 20. Un método según la reivindicación 16, 17, 18 o 19, en donde el comprimido portador y la disolución/suspensión dispensada se calienta para evaporar el líquido en exceso y dar como resultado la formación de una película sobre al menos una parte de la superficie del comprimido portador.

21. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en donde el comprimido portador usado en el método tiene una cavidad o depresión que proporciona un colector para la disolución 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 estabilizante se deposita después de dispensarse.

15 22. Un método según la reivindicación 21 en el que se emplean comprimidos bicóncavos que tienen cavidades en dos caras del comprimido.

23. Uso de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una forma de dosificación para administración oral como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

20 24. Uso de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 23 en donde la enfermedad neurológica es esclerosis múltiple.

25. Una forma de dosificación para administración oral como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

25 26. Una forma de dosificación según la reivindicación 25 en donde la enfermedad neurológica es esclerosis múltiple.