

Métodos de fabricación de composiciones de aminoácidos

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad del número de serie de EE.UU. 62/687,725 presentada el 20 de junio de 2018, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Antecedentes

Las mezclas de sólidos, por ejemplo, aminoácidos, tienen muchos usos en las industrias alimentaria y farmacéutica. Cuando se necesitan mezclas para fines particulares, se pueden requerir técnicas de mezclado y combinado especializadas para lograr las propiedades necesarias para que la mezcla sea adecuada para el propósito. Si bien existen en la técnica muchas técnicas diferentes de mezclado y combinado, la selección, combinación, optimización y ejecución de técnicas particulares para una aplicación dada sigue siendo un obstáculo significativo para la fabricación de mezclas para propósitos particulares.

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos de fabricación de mezclas de aminoácidos para propósitos particulares y con propiedades particulares.

Sumario

En el presente documento se proporcionan métodos de fabricación de preparaciones mezcladas en seco de una pluralidad de entidades de aminoácido. En un aspecto, las preparaciones mezcladas en seco cumplen con un estándar farmacéuticamente aceptado y son preparaciones mezcladas en seco de grado farmacéutico (PGDBP, por las siglas del inglés *pharmaceutical grade dry blended preparations*). También se proporcionan preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, producidas mediante los métodos descritos en el presente documento.

En un aspecto, la invención se dirige a un método de fabricación de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para producir una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP.

En otro aspecto, la invención está dirigida a un método de fabricación de una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

mezclar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico durante un tiempo suficiente para lograr un estándar de referencia para una PGDBP, y

dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones,
en donde cada porción de la pluralidad de porciones de la preparación mezclada cumple con el estándar de referencia para una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

En otro aspecto, la invención está dirigida a un método de fabricación de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

5 formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para lograr una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP.

En otro aspecto, la invención está dirigida a un método de fabricación de una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), por ejemplo, que comprende un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, dicho método comprende:

10 proporcionar una PGDBP que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, preparada mediante un método descrito en el presente documento, por ejemplo, un método de cualquiera de las reivindicaciones 36-80; y

dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones,

15 fabricando así una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

En otro aspecto, la invención está dirigida a una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, descritos en el presente documento.

En otro aspecto, la invención se dirige a una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, teniendo la pluralidad una o más de las siguientes propiedades:

20 a) la pluralidad comprende al menos 10 porciones, por ejemplo, al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, o más porciones;

b) la PGDBP se preparó mediante un método descrito en el presente documento;

c) cada porción está en forma de dosificación unitaria;

d) cada porción comprende de 1 a 50 gramos de PGDBP; o

35 e) cada porción comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg de PGDBP.

En otro aspecto, la invención se dirige a un método de fabricación de una pluralidad de porciones descritas en el presente documento, que comprende:

proporcionar una porción de la pluralidad de porciones y evaluar si la porción cumple un estándar de referencia, y

en respuesta a la evaluación, seleccionar y/o ejecutar una etapa de procesamiento posterior seleccionada de llenado y acabado, envasado, etiquetado, envío o comercialización, para la pluralidad de porciones.

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 gramos de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende: al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico) y al menos un excipiente, por ejemplo, un componente de administración oral.

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 gramos de una PGDBP descrita en el presente documento, en donde la forma de dosificación comprende al menos un excipiente, por ejemplo, un componente de administración oral.

Las características adicionales de cualquiera de los métodos o composiciones mencionados anteriormente incluyen una o más de las siguientes realizaciones enumeradas.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, utilizando únicamente experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que dichos equivalentes estén abarcados por las siguientes realizaciones enumeradas.

Realizaciones enumeradas

1. Un método de fabricación de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para producir una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP.

2. El método de la realización 1, en donde el número de aminoácidos es de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

3. El método de cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en donde las al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico juntas comprenden un Resto Activo.

4. El método de cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde la PGDBP es una PGDBP a gran escala.

5. El método de cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde la PGDBP cumple un estándar de uniformidad de la composición.

6. El método de la realización 5, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico

(por ejemplo, en % en peso del total de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

5 7. El método de la realización 5, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad del Resto Activo presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

10 8. El método de cualquiera de las realizaciones 6 o 7, en donde la cantidad predeterminada es el 10 % de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) o entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la combinación o PGDBP.

15 9. El método de cualquiera de las realizaciones 6 o 7, en donde la cantidad predeterminada es el 5 % de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) o entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la combinación o PGDBP.

20 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en donde la cantidad predeterminada es el 1% de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) o entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la combinación o PGDBP.

25 11. El método de cualquiera de las realizaciones 5-10, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o un Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en un punto de muestreo en una o ambas de la combinación o PGDBP.

 12. El método de la realización 11, en donde adquirir un valor comprende utilizar espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS).

 13. El método de la realización 11, en donde adquirir un valor, comprende espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR).

30 14. El método de la realización 11, en donde adquirir un valor comprende cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

 15. El método de cualquiera de las realizaciones 11-14, en donde adquirir un valor comprende derivatizar la entidad de aminoácido con un resto detectable.

 16. El método de la realización 15, en donde el resto detectable es un cromóforo.

 17. El método de la realización 15, en donde el resto detectable es un resto fluorescente.

35 18. El método de la realización 17, en donde el resto fluorescente es ortoftalaldehído (OPA) o fluorenilmetoxicloroformiato (FMOC)).

 19. El método de cualquiera de las realizaciones 1-18, que comprende además porcionar la PGDBP, por ejemplo, en respuesta al valor adquirido.

20. El método de cualquiera de las realizaciones 1-19, en donde la PGDBP es adecuada para la administración oral.

21. El método de cualquiera de las realizaciones 1-20 en donde la PGDBP comprende además uno o más excipientes.

5 22. El método de la realización 21, en donde el excipiente es un excipiente que es adecuado para la administración oral.

23. El método de la realización 21 o 22, en donde el excipiente es un agente aromatizante.

24. El método de la realización 23, en donde el agente aromatizante produce un aroma seleccionado de melocotón, mango, limón, lima, naranja y crema de naranja.

10 25. El método de la realización 24, en donde el aroma es una crema de naranja.

26. El método de cualquiera de las realizaciones 21-25, en donde el excipiente es una sustancia generalmente considerada segura (GRAS, siglas del inglés *generally recognized as safe*), por ejemplo, una sustancia de la Lista de avisos GRAS de la Federal Drug Administration.

27. El método de cualquiera de las realizaciones 21, 22 o 26, en donde el excipiente es lecitina.

15 28. El método de cualquiera de las realizaciones 1-26, en donde la PGDBP no comprende lecitina.

29. El método de cualquiera de las realizaciones 1-28, en donde la PGDBP es adecuada para mezclarse con un líquido para administración oral.

20 30. El método de cualquiera de las realizaciones 1-29, en donde la PGDBP no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

31. El método de cualquiera de las realizaciones 1-30, en donde el nivel de contaminación microbiana de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

25 32. Un método de fabricación de una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

mezclar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico durante un tiempo suficiente para lograr un estándar de referencia para una PGDBP, y

dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones,

30 en donde cada porción de la pluralidad de porciones de la preparación mezclada cumple con el estándar de referencia para una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

33. El método de la realización 32, en donde el número de aminoácidos es de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

34. El método de cualquiera de las realizaciones 32 o 33, en donde la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico en cada porción de la pluralidad de porciones difiere en no más del 10 % de un valor de referencia, y en donde el valor de referencia es la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en cualquier otra parte de la pluralidad de porciones.

35 35. El método de cualquiera de las realizaciones 32-34, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o un Resto Activo (por ejemplo,

una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en una porción o pluralidad de porciones en la pluralidad de porciones, en donde, en respuesta a los valores adquiridos, se toma una etapa de procesamiento posterior, por ejemplo, envasado, etiquetado o envío, para la pluralidad de porciones.

5 36. Un método de fabricación de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

10 formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para lograr una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP.

37. El método de la realización 36, en donde la combinación es suficiente para lograr la uniformidad de la mezcla y la porción sin generar impurezas o inducir heterogeneidad de la mezcla.

15 38. El método de cualquiera de las realizaciones 36 o 37, en donde la combinación comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, el Resto Activo comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

39. El método de cualquiera de las realizaciones 36-38, en donde la PGDBP es una PGDBP a gran escala.

20 40. El método de cualquiera de las realizaciones 36-39, en donde la PGDBP cumple un estándar de referencia.

41. El método de la realización 40, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante de la PGDBP.

25 42. El método de la realización 40, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP.

43. El método de la realización 40, en donde el estándar de referencia lo establece una entidad de farmacopea o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia de farmacopea, por ejemplo, la USP o la NF.

30 44. El método de la realización 40, en donde el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la PGDBP.

35 45. El método de la realización 44, en donde la agencia gubernamental comprende una o más de las siguientes agencias: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

46. El método de cualquiera de las realizaciones 40-45, en donde el estándar de referencia comprende uniformidad de composición.

47. El método de la realización 46, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, en % en peso del total de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

48. El método de la realización 46, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad del Resto Activo presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

49. El método de la realización 47 o 48, en donde la cantidad predeterminada es el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o el 10 %, por ejemplo, de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto activo presente en la PGDBP.

50. El método de la realización 49, en donde la cantidad predeterminada es el 10 % de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o el Resto Activo presente en la PGDBP.

51. El método de cualquiera de las realizaciones 36-50, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo en un punto de muestreo en una o ambas de la combinación o PGDBP.

52. El método de cualquiera de las realizaciones 36-50, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo en cada uno de una pluralidad de puntos en uno o ambos de la combinación o PGDBP, o en una porción de prueba. (por ejemplo, de la combinación o PGDBP).

53. El método de cualquiera de las realizaciones 36-52, en donde la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo en uno o una pluralidad de puntos (por ejemplo, al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95 o el 99 % de puntos) no difiere en más del 10 % de un valor de referencia.

54. El método de la realización 53, en donde el valor de referencia es la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o de Resto Activo presente en la combinación o PGDBP.

55. El método de cualquiera de las realizaciones 51-54, en donde adquirir un valor comprende el uso de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR).

56. El método de cualquiera de las realizaciones 51-54, en donde adquirir un valor comprende el uso de espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS).

57. El método de cualquiera de las realizaciones 51-54, en donde adquirir un valor comprende el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

58. El método de cualquiera de las realizaciones 51-57, en donde adquirir un valor comprende además derivatizar una o más de las entidades farmacéuticas de aminoácidos con un resto detectable.

59. El método de la realización 58, en donde el resto detectable es un resto fluorescente.

60. El método de la realización 59, en donde el resto fluorescente es ortoftalaldehído (OPA) o fluorenilmetoxicloroformiato (FMOC).

61. El método de la realización 58, en donde el resto detectable es un cromóforo.

5 62. El método de cualquiera de las realizaciones 51-61, que comprende además, en respuesta al valor o valores adquiridos, seleccionar o realizar una etapa de procesamiento posterior.

63. El método de la realización 62, en donde la etapa de procesamiento posterior comprende la división de la PGDBP en porciones.

10 64. El método de la realización 63, en donde en respuesta a los valores adquiridos que indican que se ha cumplido el estándar de referencia, la PGDBP se divide en porciones.

65. El método de la realización 63, en donde, en respuesta a los valores adquiridos que indican que no se ha cumplido el estándar de referencia, la combinación no se divide en porciones y/o la combinación se mezcla más.

15 66. El método de cualquiera de las realizaciones 63 o 64, en donde las condiciones de división son suficientes de tal manera que, en al menos el Y % de las porciones formadas, la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico seleccionada o un Resto Activo difiere en no más del 10 % de un valor de referencia, en donde Y es al menos 50.

67. El método de 66, en donde Y se selecciona de 70, 80, 90, 95, 99, 99.5, 99.9, 99.95 o 99.99,

20 68. El método de cualquiera de las realizaciones 66 o 67, en donde el valor de referencia es la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP.

69. El método de cualquiera de las realizaciones 36-68, en donde la PGDBP es adecuada para la administración oral.

70. El método de cualquiera de las realizaciones 36-69, en donde la combinación o PGDBP comprende además uno o más excipientes, por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral.

25 71. El método de cualquiera de las realizaciones 36-70, en donde la combinación o PGDBP comprende además uno o más componentes de administración oral, por ejemplo, aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor amargo.

30 72. El método de cualquiera de las realizaciones 36-71, que comprende además añadir uno o más excipientes, por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral, por ejemplo, componentes de administración oral, a la combinación o PGDBP.

73. El método de cualquiera de las realizaciones 70-72, en donde la PGDBP cumple con un estándar de referencia adicional que comprende uniformidad de composición con respecto a uno o más excipientes y/o componentes de administración oral.

35 74. El método de cualquiera de las realizaciones 70-73, en donde el excipiente o componente de administración oral se selecciona de la Tabla 14.

75. El método de cualquiera de las realizaciones 70-73, en donde el excipiente o componente de administración oral se selecciona de la Lista de avisos GRAS proporcionada por la FDA.

76. El método de cualquiera de las realizaciones 63-68, en donde la PGDBP, cuando se divide en porciones, es adecuada para mezclarse con un líquido para administración oral.

77. El método de cualquiera de las realizaciones 36-76, en donde la PGDBP no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

5 78. El método de cualquiera de las realizaciones 36-77, en donde el nivel de contaminación microbiana de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

79. El método de cualquiera de las realizaciones 36-62 o 69-78, que comprende además dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones.

10 80. El método de la realización 79, en donde la división se realiza en condiciones tales que cada porción conserva los estándares de referencia de la PGDBP.

81. Un método de fabricación de una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), por ejemplo, que comprende un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, comprendiendo dicho método:

15 proporcionar una PGDBP que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, preparada mediante un método descrito en el presente documento, por ejemplo, un método de cualquiera de las realizaciones 36-80; y

dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones,

20 fabricando así una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

82. El método de la realización 81, en donde proporcionar comprende formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para lograr una PGDBP.

25 83. El método de cualquiera de las realizaciones 81 u 82, en donde de la combinación comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, el Resto Activo comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

30 84. El método de cualquiera de las realizaciones 81-83, en donde la PGDBP cumple un estándar de referencia.

85. El método de la realización 84, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante de la PGDBP.

35 86. El método de la realización 84, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP.

87. El método de la realización 84, en donde el estándar de referencia lo establece una entidad de farmacopea o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia de farmacopea, por ejemplo, la USP o la NF.

88. El método de la realización 84, en donde el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la PGDBP.

5 89. El método de la realización 88, en donde la agencia gubernamental comprende una o más de las siguientes agencias: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

10 90. El método de cualquiera de las realizaciones 84-89, en donde la pluralidad de porciones de una PGDBP cumple el estándar de referencia.

91. El método de cualquiera de las realizaciones 84-90, en donde al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99.9, 99.99 o el 100 % de las porciones de la pluralidad de porciones de una PGDBP cumple el estándar de referencia.

15 92. El método de cualquiera de las realizaciones 84-91, en donde el estándar de referencia comprende uniformidad de composición, por ejemplo, uniformidad de mezcla y/o uniformidad de porción.

93. El método de la realización 92, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo (por ejemplo, en % en peso del total de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en una porción que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

20

94. El método de la realización 93, en donde la cantidad predeterminada es el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o el 10 %, por ejemplo, de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto activo presente en la PGDBP.

25 95. El método de la realización 94, en donde la cantidad predeterminada es el 10 % de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o el Resto Activo presente en la PGDBP.

96. El método de cualquiera de las realizaciones 81-95, en donde cada porción es adecuada para el mezclado con un líquido y la administración oral.

30 97. El método de cualquiera de las realizaciones 81-96, en donde la porción es una dosis unitaria dispuesta en un envase adecuado para ser abierto y utilizado por un usuario final.

98. El método de cualquiera de las realizaciones 81-97, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico en una porción de la pluralidad de porciones que difieren en no más del 1, 2, 5 o 10 % de un valor de referencia.

35

99. El método de cualquiera de las realizaciones 81-97, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende la cantidad del Resto Activo, por

ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo en una porción de la pluralidad de porciones que difieren en no más del 1, 2, 5 o 10 % de un valor de referencia.

100. El método de la realización 98 o 99, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende diferir en no más del 10 % de un valor de referencia.

5 101. El método de cualquiera de las realizaciones 98 o 100, en donde el valor de referencia es la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en cualquier otra porción de la pluralidad de porciones.

10 102. El método de cualquiera de las realizaciones 99 o 100, en donde el valor de referencia es la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en cualquier otra porción de la pluralidad de porciones.

103. El método de cualquiera de las realizaciones 98 o 100, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en las porciones de la pluralidad de porciones.

15 104. El método de cualquiera de las realizaciones 99 o 100, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en las porciones de la pluralidad de porciones.

105. El método de cualquiera de las realizaciones 81-104, en donde la pluralidad de porciones comprende una pluralidad de porciones de prueba.

20 106. El método de la realización 105, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en la pluralidad de porciones de prueba.

107. El método de la realización 105, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en la pluralidad de porciones de prueba.

25 108. El método de cualquiera de las realizaciones 105-107, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o para la cantidad de Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en cada porción de prueba en la pluralidad de porciones de prueba.

30 109. El método de la realización 108, en donde las porciones de prueba comprenden al menos el 1, 5, 10, 20 o 50 % de la pluralidad de porciones.

110. El método de la realización 108, en donde las porciones de prueba comprenden no más del 50, 20, 10, 5 o 1% de la pluralidad de porciones.

111. El método de cualquiera de las realizaciones 108-110, en donde adquirir un valor comprende el uso de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR).

35 112. El método de cualquiera de las realizaciones 108-110, en donde adquirir un valor comprende el uso de espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS).

113. El método de cualquiera de las realizaciones 108-110, en donde adquirir un valor comprende el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

114. El método de cualquiera de las realizaciones 108-113, en donde adquirir un valor comprende además derivatizar una o más de las entidades farmacéuticas de aminoácidos con un resto detectable.

115. El método de la realización 114, en donde el resto detectable es un resto fluorescente (por ejemplo, ortoftalaldehído (OPA) o fluorenilmetoxicloroformiato (FMOC)).

5 116. El método de la realización 114, en donde el resto detectable es un cromóforo.

117. El método de cualquiera de las realizaciones 108-116, en donde, en respuesta a los valores adquiridos, se toma una etapa de procesamiento posterior, por ejemplo, llenado y acabado, envasado, etiquetado, envío o comercialización, para la pluralidad de porciones.

10 118. El método de cualquiera de las realizaciones 81-117, en donde cada porción de la pluralidad de porciones es adecuada para la administración oral.

119. El método de cualquiera de las realizaciones 81-118, en donde cada porción de la pluralidad de porciones comprende además uno o más componentes de administración oral, por ejemplo, aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor amargo.

15 120. El método de cualquiera de las realizaciones 81-119, en donde cada porción de la pluralidad de porciones comprende además uno o más excipientes, por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral.

121. El método de cualquiera de las realizaciones 81-120, en donde cada porción de la pluralidad de porciones no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

20 122. El método de cualquiera de las realizaciones 81-121, en donde el nivel de contaminación microbiana de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

123. El método de cualquiera de las realizaciones 81-122, en el que el nivel de contaminación por endotoxinas de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

25 124. El método de cualquiera de las realizaciones 81-123, en donde el nivel de contaminación, por ejemplo, por metales, lecitina, colina, endotoxina, microbios u otros contaminantes (por ejemplo, contaminantes de materias primas) de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

30 125. El método de la realización 124, en donde la contaminación o contaminante es menor del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o del 0.001% (p/p) de cada porción de la pluralidad de porciones.

126. El método de la realización 124, en donde cada porción de la pluralidad de porciones está sustancialmente libre de contaminación o contaminantes.

127. El método de cualquiera de las realizaciones 119 o 120, en donde el excipiente o los componentes de administración oral se seleccionan de la Tabla 14.

35 128. El método de cualquiera de las realizaciones 63-68 u 81-127, en donde la(s) porción(es) se formula(n) como un sobre, saquito tubular o en un vial.

129. El método de cualquiera de las realizaciones 63-68 u 81-128, en donde las porciones se formulan como composiciones farmacéuticas.

130. El método de cualquiera de las realizaciones 81-129, en donde la pluralidad comprende al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000 o más porciones.

5 131. El método de cualquiera de las realizaciones 81-130, en donde las porciones comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg.

132. La preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, producida por cualquiera de las realizaciones 36-80.

10 133. La pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, producida por cualquiera de las realizaciones 81-131.

134. Una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico.

15 135. La PGDBP de la realización 134, en donde la PGDBP comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, el Resto Activo comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

136. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134 o 135, en donde la PGDBP es una PGDBP a gran escala.

20 137. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-136, en donde la PGDBP cumple un estándar de referencia.

138. La PGDBP de la realización 137, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante de la PGDBP.

25 139. La PGDBP de la realización 137, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP.

140. La PGDBP de la realización 137, en donde el estándar de referencia lo establece una entidad de farmacopea o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia de farmacopea, por ejemplo, la USP o la NF.

30 141. La PGDBP de la realización 137, en donde el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la PGDBP.

35 142. La PGDBP de la realización 141, en donde la agencia gubernamental comprende una o más de las siguientes agencias: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), o Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

143. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 137-142, en donde el estándar de referencia comprende uniformidad de composición, por ejemplo, uniformidad de mezcla.

144. La PGDBP de la realización 143, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, en % en peso del total de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

145. La PGDBP de la realización 143, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo; por ejemplo, en % en peso del total de entidades de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad del Resto Activo presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

146. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 144 o 145, en donde la cantidad predeterminada es el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o el 10 %, por ejemplo, de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto activo presente en la PGDBP.

147. La PGDBP de la realización 146, en donde la cantidad predeterminada es el 10 % de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o del Resto Activo presente en la PGDBP.

148. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-147, en donde la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo en uno o una pluralidad de puntos (por ejemplo, al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95 o el 99 % de puntos) no difiere en más del 10 % de un valor de referencia.

149. La PGDBP de la realización 148, en donde el valor de referencia es la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico o de Resto Activo presente en la combinación o PGDBP.

150. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-149, en donde la PGDBP es adecuada para la administración oral.

151. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-150, en donde la PGDBP comprende además uno o más excipientes, por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral.

152. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-151, en donde la PGDBP comprende además uno o más componentes de administración oral, por ejemplo, aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor amargo.

153. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-152, en donde la PGDBP cumple con un estándar de referencia adicional que comprende uniformidad de composición con respecto a uno o más excipientes y/o componentes de administración oral.

154. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 151-153, en donde el excipiente o componente de administración oral se selecciona de la Tabla 14.

155. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 151-153, en donde el excipiente o componente de administración oral se selecciona de la Lista de avisos GRAS proporcionada por la FDA.

156. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-155, en donde la PGDBP no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

157. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-156, en donde el nivel de contaminación microbiana de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

5 158. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-157, en donde el nivel de contaminación por endotoxinas de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

159. La PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-157, en donde el nivel de contaminación, por ejemplo, por metales, lecitina, colina, endotoxina, microbios u otros contaminantes (por ejemplo, contaminantes de materias primas) de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

10 160. La PGDBP de la realización 159, en donde la contaminación o contaminante es menor del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o del 0.001% (p/p) de la PGDBP.

161. La PGDBP de la realización 159, en donde la PGDBP está sustancialmente libre de contaminación o contaminantes.

15 162. Una pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, teniendo la pluralidad una o más de las siguientes propiedades:

a) la pluralidad comprende al menos 10 porciones, por ejemplo, al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, o más porciones;

b) la PGDBP se preparó mediante un método descrito en el presente documento, por ejemplo, un método de cualquiera de las realizaciones 81-131;

c) cada porción está en forma de dosificación unitaria;

d) cada porción comprende de 1 a 50 gramos de PGDBP; o

25 e) cada porción comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg de PGDBP.

30 163. La pluralidad de la realización 163, en donde la combinación comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, el Resto Activo comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

164. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162 o 163, en donde la PGDBP cumple un estándar de referencia.

165. La pluralidad de la realización 164, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante de la PGDBP.

35 166. La pluralidad de la realización 164, en donde el estándar de referencia lo establece un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP.

167. La pluralidad de la realización 164, en donde el estándar de referencia lo establece una entidad de farmacopea o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia de farmacopea, por ejemplo, la USP o la NF.

5 168. La pluralidad de la realización 164, en donde el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la PGDBP.

10 169. La pluralidad de la realización 168, en donde la agencia gubernamental comprende una o más de las siguientes agencias: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), o Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

170. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 164-169, en donde la pluralidad de porciones de la PGDBP cumple el estándar de referencia.

15 171. La pluralidad de la realización 170, en donde al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99, 99.9, 99.99 o el 100 % de las porciones de la pluralidad de porciones de una PGDBP, cumplen el estándar de referencia.

172. La pluralidad de las realizaciones 170 o 171, en donde el estándar de referencia comprende uniformidad de composición, por ejemplo, uniformidad de mezcla y/o uniformidad de porción.

20 173. La pluralidad de la realización 172, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, en % en peso del total de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico) o Resto Activo en una porción que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o Resto Activo presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada.

25 174. La pluralidad de la realización 173, en donde la cantidad predeterminada es el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o el 10 %, por ejemplo, de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP.

175. La pluralidad de la realización 174, en donde la cantidad predeterminada es el 10 % de la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP.

30 176. La pluralidad de la realización 172, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico en una porción de la pluralidad de porciones que difieren en no más del 1, 2, 5 o del 10 % de un valor de referencia.

35 177. La pluralidad de la realización 172, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende la cantidad del Resto Activo, por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo en una porción de la pluralidad de porciones que difieren en no más del 1, 2, 5 o del 10 % de un valor de referencia.

178. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 176 o 177, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, comprende diferir en no más del 10 % de un valor de referencia.

5 179. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 176 o 178, en donde el valor de referencia es la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en cualquier otra porción de la pluralidad de porciones.

180. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 177 o 178, en donde el valor de referencia es la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en cualquier otra porción de la pluralidad de porciones.

10 181. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 176 o 178, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en las porciones de la pluralidad de porciones.

15 182. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 177 o 178, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en las porciones de la pluralidad de porciones.

183. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 176-178, en donde la pluralidad de porciones comprende una pluralidad de porciones de prueba.

20 184. La pluralidad de la realización 183, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico en la pluralidad de porciones de prueba.

185. La pluralidad de la realización 183, en donde el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del Resto Activo (por ejemplo, la cantidad de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en la pluralidad de porciones de prueba.

25 186. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-185, en donde cada porción es una dosis unitaria dispuesta en un envase adecuado para ser abierto y utilizado por un usuario final.

187. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-186, en donde cada porción es adecuada para el mezclado con un líquido.

30 188. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-187, en donde cada porción de la pluralidad de porciones es adecuada para la administración oral.

189. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-188, en donde cada porción de la pluralidad de porciones comprende además uno o más componentes de administración oral, por ejemplo, aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor amargo.

35 190. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-189, en donde cada porción de la pluralidad de porciones comprende además uno o más excipientes, por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral.

191. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-190, en donde cada porción de la pluralidad de porciones no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

192. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-191, en donde el nivel de contaminación microbiana de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

193. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-192, en el que el nivel de contaminación por endotoxinas de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

194. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-193, en donde el nivel de contaminación, por ejemplo, por metales, lecitina, colina, endotoxina, microbios u otros contaminantes (por ejemplo, contaminantes de materias primas) de cada porción de la pluralidad de porciones está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

195. La pluralidad de la realización 194, en donde la contaminación o contaminante es menor del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o del 0.001% (p/p) de cada porción de la pluralidad de porciones.

196. La pluralidad de la realización 194, en donde cada porción de la pluralidad de porciones está sustancialmente libre de contaminación o contaminantes.

197. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 189-196, en donde el excipiente o componente de administración oral se selecciona de la Tabla 14.

198. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-197, en donde la(s) porción(es) se formula(n) como un sobre, saquito tubular o en un vial.

199. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-198, en donde las porciones se formulan como composiciones farmacéuticas.

200. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-199, en donde cada parte de la pluralidad es del mismo lote de fabricación.

201. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-200, en donde la pluralidad comprende al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000 o más porciones.

202. La pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-201, en donde las porciones comprenden al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg.

203. Un método de fabricación de una pluralidad de cualquiera de las realizaciones 162-202, que comprende:

proporcionar una porción de la pluralidad de porciones y evaluar si la porción cumple un estándar de referencia, y

en respuesta a la evaluación, seleccionar y/o ejecutar una etapa de procesamiento posterior seleccionada de llenado y acabado, envasado, etiquetado, envío o comercialización, para la pluralidad de porciones.

204. Una forma de dosificación que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 gramos de una

preparación mezclada en seco, por ejemplo, una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende: al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácido de grado farmacéutico) y al menos un excipiente, por ejemplo, un componente de administración oral.

5 205. Una forma de dosificación que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 gramos de una PGDBP de cualquiera de las realizaciones 134-161, en donde la forma de dosificación comprende al menos un excipiente, por ejemplo, un componente de administración oral.

10 206. La forma de dosificación de cualquiera de las realizaciones 204 o 205, en donde la PGDBP comprende una o más de histidina, leucina, isoleucina, fenilalanina, arginina o triptófano.

207. La forma de dosificación de cualquiera de las realizaciones 204-206, en donde el componente de administración oral comprende un agente de enmascaramiento del sabor amargo o aromatizante.

15 208. La forma de dosificación de cualquiera de las realizaciones 204-207, preparada mediante el método descrito en el presente documento, por ejemplo, un método de cualquiera de las realizaciones 81-131 o 203.

209. La forma de dosificación de cualquiera de las realizaciones 204-208, en donde la PGDBP se prepara mediante el método descrito en el presente documento, por ejemplo, un método de las realizaciones 36-80.

20 210. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP comprende al menos 10, 15, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10000 kg.

25 211. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un componente de administración oral, por ejemplo, no comprenden sustancialmente un saborizante, un agente que cubra el sabor amargo, aromatizantes, un edulcorante, un agente enmascarador de olores, un agente humectante, un agente estabilizante/espesante o un agente colorante.

212. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un agente que cubre el sabor amargo.

35 213. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un edulcorante.

214. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un agente enmascarador de olores.

5 215. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un saborizante.

10 216. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un aromatizante.

15 217. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un agente humectante, por ejemplo, lecitina.

20 218. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un agente estabilizante/espesante.

25 219. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la PGDBP, las porciones de la pluralidad o la forma de dosificación no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o 0.001% (p/p)) un agente colorante.

220. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la mezcla no efectúa una transición de un estado cristalino a un estado amorfo.

221. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la mezcla se produce a una temperatura inferior a 40 °C.

30 222. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde mezclar comprende el mezclado o combinado en un mezclador o licuadora a una velocidad de menos de 15.000 rpm.

223. El método de cualquier realización anterior, en donde el método comprende además realizar una etapa de procesamiento adicional en la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

35 224. El método de la realización 223, en donde la etapa de procesamiento se selecciona de mezcla directa, compactación con rodillo y granulación húmeda.

225. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, comprende:

a) una entidad de aminoácido de leucina,

- b) una entidad de aminoácido de arginina,
- c) entidad de aminoácido de glutamina; y
- d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC).

226. El método, la PGDBP, la pluralidad o forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde el estándar de referencia es parte de las directrices Q3A sobre impurezas de ICH en nuevas sustancias farmacológicas.

227. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde el estándar de referencia es que la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, o la pluralidad de porciones de la misma, comprenden un nivel de un contaminante que es inferior al 0.15 % (p/p).

228. El método, la PGDBP, la pluralidad o la forma de dosificación de cualquier realización anterior, en donde la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, o una pluralidad de porciones de la misma, comprenden un nivel de un contaminante (por ejemplo, no comprende sustancialmente un contaminante) que es inferior al 0.05% (p/p).

Breve descripción de los dibujos

El expediente de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujos en color a pedido y pago de la tarifa necesaria.

La FIG. 1 muestra en forma esquemática un método de producción de ejemplo para PGDBP (recuadro con línea de puntos) y las etapas para producir y evaluar formas de dosificación de una PGDBP.

La FIG. 2 muestra tres alineaciones de espectrógrafos de NIR. Cada alineación de espectrógrafos muestra el análisis de 6 muestras de la combinación de entidades de aminoácido, cada una tomada en el mismo punto de tiempo de una región diferente del mezclador (véase las líneas de diferentes colores). La alineación superior de los espectrógrafos muestra los datos del tiempo 0, el segundo de los 5 minutos de mezclado y el tercero después de 10 minutos de mezclado.

La FIG. 3A muestra una lista de componentes de una combinación ilustrativa de entidades de aminoácido y excipientes, por ejemplo, PGDBP, con entidades de aminoácido de grado farmacéutico resaltadas en verde. La FIG. 3B muestra un esquema de cómo se combinan los componentes en un mezclador de cinta y se muestrean usando un plan de muestreo estratificado en 6 ubicaciones en puntos de tiempo de 0 a 40 minutos, las muestras se evalúan para la uniformidad de la mezcla usando NIR, luego las porciones de PGDBP (por ejemplo, saquitos tubulares) se evalúan mediante HPLC para determinar el contenido en aminoácidos. La FIG. 3C muestra una imagen de un mezclador de cinta que contiene una preparación mezclada en seco; los círculos azules, indicados por las posiciones izquierda, media, derecha y superior e inferior, denotan las 6 ubicaciones del plan de muestreo estratificado. La FIG. 3D muestra una imagen del mezclador de cinta con una preparación mezclada en seco en el tiempo 0. La FIG. 3E muestra 6 muestras tomadas en el tiempo 0. La FIG. 3F muestra 6 muestras tomadas después de 40 minutos de mezclado. La FIG. 3G muestra un gráfico del índice de conformidad a lo largo

del tiempo donde cada punto de datos en un tiempo dado representa una muestra de una ubicación diferente en el mezclador, con un óvalo sombreado y una flecha que resalta la convergencia de los puntos de datos a los 40 minutos de mezclado.

La FIG. 4 es una superposición de cromatogramas de HPLC que analizan el contenido de aminoácidos de 10 saquitos tubulares de un lote de PGDBP. Los picos se asignan a aminoácidos específicos y la cantidad de aminoácido presente en el saquito tubular se puede cuantificar mediante la integración para obtener el área debajo del pico.

La FIG. 5 es un esquema que muestra un ejemplo de cómo se puede evaluar la uniformidad del contenido de un lote de saquitos tubulares de una PGDBP (por ejemplo, la uniformidad de dosificación).

La FIG. 6 es un esquema que muestra cómo se utiliza el análisis estadístico para confirmar la uniformidad del contenido. Los datos de los picos correspondientes a aminoácidos derivatizados específicos se analizan utilizando los métodos estadísticos de la sección <905> de la Farmacopea de los Estados Unidos para producir los valores en la tabla.

La FIG. 7A es un gráfico que muestra la cantidad promedio de aminoácidos en el 10 SP de B, M y E de un lote de PGDBP. Las barras de error son la desviación estándar.

La FIG. 7B es un gráfico que muestra la cantidad promedio de aminoácidos en 21 lotes diferentes de una PGDBP. Las barras de error son el error estándar de la media.

La FIG. 8A muestra tres alineaciones de espectrógrafos de NIR. Cada alineación de espectrógrafos muestra el análisis de 6 muestras de la combinación de entidades de aminoácido (una PGDBP), cada una tomada en el mismo punto de tiempo de una región diferente del mezclador (véase las diferentes líneas). La alineación superior de los espectrógrafos muestra los datos del tiempo 0, el segundo de los 5 minutos de mezclado y el tercero después de 10 minutos de mezclado.

La FIG. 8B es una superposición de cromatogramas de HPLC que analizan el contenido de aminoácidos de 10 (diez) muestras aleatorias de un lote de PGDBP. Los picos se asignan a aminoácidos específicos y la cantidad de aminoácido presente en la muestra aleatoria se puede cuantificar mediante la integración para obtener el área debajo del pico.

La FIG. 8C es una superposición de cromatogramas de HPLC que analizan el contenido de aminoácidos de 10 (diez) muestras aleatorias de un lote de PGDBP. Los picos se asignan a aminoácidos específicos y la cantidad de aminoácido presente en la muestra aleatoria se puede cuantificar mediante la integración para obtener el área debajo del pico.

La FIG. 9A muestra alineamientos de espectrógrafos NIR tomados en momentos de mezclado en aumento (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35 minutos) de una PGDBP.

La FIG. 9B es un gráfico que muestra la cantidad promedio y el error estándar de los aminoácidos en 10 muestras aleatorias del tiempo de mezclado de 25 minutos de una PGDBP (la PGDBP de la FIG. 9A).

La FIG. 10A muestra alineamientos de espectrógrafos NIR tomados en momentos de mezclado en aumento (0, 4, 8, 12, 16 y 20 minutos) de una PGDBP.

La FIG. 10B es un gráfico que muestra la cantidad promedio y el error estándar de los aminoácidos en 4 muestras aleatorias del tiempo de mezclado de 20 minutos de una PGDBP (la PGDBP de la FIG. 10A).

Descripción detallada

La presente invención proporciona, al menos en parte, métodos de fabricación de preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de una pluralidad de entidades de aminoácido. Los métodos comprenden mezclar una combinación de entidades de aminoácido de una manera y en un tiempo suficientes para lograr un estándar, por ejemplo, de uniformidad de mezcla o composición, por ejemplo, un estándar farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende al menos cuatro entidades de aminoácido diferentes. En algunas realizaciones, la PGDBP es capaz de tener un efecto fisiológico, por ejemplo, mejorar la función hepática. En algunas realizaciones, la PGDBP es capaz de tratar o mejorar uno o más de: función muscular disminuida debido al envejecimiento, lesión, atrofia, infección o enfermedad; atrofia muscular; sarcopenia, por ejemplo, sarcopenia cirrótica; deterioro muscular; desgaste muscular; caquexia; miopatía inducida por fármacos; distrofia muscular; miopenia; lesión cerebral traumática (TBI); encefalopatía traumática crónica; disminución de la señalización neuronal; aumento de la inflamación del tejido cerebral; aumento de la respuesta microglial a señales proinflamatorias; disminución del flujo iónico; disminución de la función mitocondrial; anaplerosis del ciclo de TCA; aumento de la disfunción sináptica; disminución del metabolismo de las grasas; apoptosis de hepatocitos; hinchamiento de hepatocitos; inflamación del tejido adiposo; inflamación del tejido hepático; fibrosis; daño hepático; tolerancia a la glucosa; estrés oxidativo; enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD); NAFLD pediátrica; esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH); fibrosis; inmovilización; desnutrición; ayuno; envejecimiento; autofagia; síntesis de proteínas reducida; resistencia anabólica; integridad de la unión; resistencia a la insulina; disminución de la biogénesis mitocondrial; disminución de la miogénesis o del crecimiento de miotubos; enfermedad hepática en etapa terminal (ESLD); insuficiencia hepática; hiperamonemia; toxicidad por amoníaco; disminución de la síntesis de urea; pérdida muscular; ascitis; debilidad; encefalopatía hepática; coagulopatía; o un déficit energético.

Definiciones

Los términos usados en las reivindicaciones y la memoria descriptiva se definen tal como se establece a continuación salvo que se especifique otra cosa.

Debe tenerse en cuenta que en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término "Resto Activo" significa una combinación que comprende cuatro o más entidades de aminoácido, típicamente entidades de aminoácido de grado farmacéutico, que, en conjunto, tienen la capacidad de tener un efecto fisiológico tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un Resto Activo puede reequilibrar una disfunción metabólica en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. Un Resto Activo puede contener otros ingredientes

biológicamente activos. En algunos ejemplos, el Resto Activo comprende una combinación definida de cuatro o más entidades de aminoácido, por ejemplo, tal como se establece en detalle a continuación. En algunas realizaciones, el Resto Activo consiste en una combinación definida de entidades de aminoácido, por ejemplo, tal como se establece en detalle a continuación. Las entidades de aminoácido individuales están presentes en el Resto Activo en varias cantidades o proporciones, que se pueden describir como cantidad en peso (por ejemplo, en gramos), proporción en peso de restos de aminoácidos entre sí, cantidad en mol, cantidad en porcentaje en peso del Resto Activo, cantidad en porcentaje molar del Resto Activo, contribución calórica en porcentaje de contenido calórico al Resto Activo, etc. con respecto al peso del Resto Activo, es decir, el peso de todos los restos de aminoácidos y cualquier otro ingrediente biológicamente activo presente en el Resto Activo, o en proporciones. Normalmente, los Restos Activos no incluyen, o están sustancialmente libres de proteína del suero de la leche, caseína, lactoalbúmina y otras proteínas, por ejemplo, proteínas intactas que se encuentran en suplementos nutricionales o preparaciones entéricas. En algunas realizaciones, los Restos Activos no incluyen formas hidrolizadas o intactas de suero, caseína, lactoalbúmina y otras proteínas, por ejemplo, proteínas que se encuentran en suplementos nutricionales.

Tal como se usa en el presente documento, el término "entidad de aminoácido" se refiere a un aminoácido en uno o ambos de forma libre o sal, un resto de aminoácido de un péptido (por ejemplo, de un dipéptido, oligopéptido o polipéptido), un derivado de un aminoácido, un precursor de un aminoácido o un metabolito de un aminoácido. En algunas realizaciones, una entidad de aminoácido no tiene más de 20 aminoácidos de longitud.

Tal como se usa en el presente documento, el término "entidad de aminoácido XXX" se refiere a una entidad de aminoácido que, si es un aminoácido libre, comprende XXX o XXX libres en forma de sal; si es un péptido, se refiere a un péptido que comprende un resto XXX; si es un derivado, se refiere a un derivado de XXX; si es un precursor, se refiere a un precursor de XXX; y si es un metabolito, se refiere a un metabolito de XXX. Un metabolito de XXX o derivado de XXX puede ser un metabolito o derivado capaz de afectar la funcionalidad biológica del XXX libre, por ejemplo, la forma L de XXX libre. En algunas realizaciones, la entidad de aminoácido XXX comprende una forma L del aminoácido XXX. Por ejemplo, cuando XXX es leucina (L), entonces la entidad de L-aminoácido se refiere a L libres o L en forma de sal, un péptido que comprende un resto L, un derivado de L, un precursor de L o un metabolito de L; en donde XXX es arginina (R), entonces la entidad de R-aminoácido se refiere a R libres o R en forma de sal, un péptido que comprende un resto R, un derivado de R, un precursor de R o un metabolito de R; en donde XXX es glutamina (Q), entonces la entidad de Q-aminoácido se refiere a Q libres o Q en forma de sal, un péptido que comprende un resto Q, un derivado de Q, un precursor de Q o un metabolito de Q; en donde XXX es N-acetilcisteína (NAC), la entidad de aminoácido NAC se refiere a NAC libre o NAC en forma de sal, un péptido que comprende un resto de NAC, un derivado de NAC, un precursor de NAC o un metabolito de NAC; en donde XXX es histidina (H), entonces la entidad H-aminoácido se refiere a H libres o H en forma de sal, un péptido que comprende un resto H, un derivado de H, un precursor de H o un metabolito de H; en donde XXX es lisina (K), la entidad de aminoácido K se refiere a

K libres o K en forma de sal, un péptido que comprende un resto K, un derivado de K, un precursor de K o un metabolito de K; en donde XXX es fenilalanina (F), entonces la entidad de aminoácido F se refiere a F libres o F en forma de sal, un péptido que comprende un resto F, un derivado de F, un precursor de F o un metabolito de F; o donde XXX es treonina (T), entonces la entidad de aminoácido T se refiere a T libres o T en forma de sal, un péptido que comprende un resto T, un derivado de T, un precursor de T o un metabolito de T.

"Sobre" y "aproximadamente" significarán generalmente un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados ilustrativos de error están dentro del 20 por ciento (%), típicamente dentro del 10 % y más típicamente dentro del 5 % de un valor o intervalo de valores dado.

Un "aminoácido" se refiere a un compuesto orgánico que tiene un grupo amino ($-NH_2$), un grupo de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) y una cadena lateral unida a través de un átomo de carbono central, e incluye aminoácidos esenciales y no esenciales, así como aminoácidos naturales y no naturales.

Los aminoácidos proteogénicos, que se muestran a continuación, se conocen por abreviaturas de tres y una letra además de sus nombres completos. Para un aminoácido dado, estas abreviaturas se usan indistintamente en el presente documento. Por ejemplo, Leu, L o leucina se refieren al aminoácido leucina; Ile, I o isoleucina se refieren todos al aminoácido isoleucina; Val, V o valina se refieren todos al aminoácido valina; Arg, R o arginina se refieren todos al aminoácido arginina; y Gln, Q o glutamina se refieren todos al aminoácido glutamina. Asimismo, el derivado de aminoácido no natural N-acetilcisteína puede denominarse indistintamente "NAC" o "N-acetilcisteína". Los aminoácidos pueden estar presentes como D-isómeros o L-isómeros. A menos que se indique lo contrario, los aminoácidos a los que se hace referencia en el presente documento son L-isómeros de aminoácidos.

Tabla 1. Nombres y abreviaturas de aminoácidos

Aminoácido	Tres letras	Una letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico	Asp	D
Carnitina	Car	
Cisteína	Cys	C
Ácido glutámico	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M

Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

Un "aminoácido de cadena ramificada" es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en leucina, isoleucina y valina.

El término "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad de una entidad de aminoácido, Resto Activo o composición farmacéutica que es suficiente para modificar significativa y positivamente los síntomas y/o afecciones a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva) o para provocar el efecto fisiológico deseado. La cantidad eficaz para su uso en una composición farmacéutica variará con la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto fisiológico deseado, el Resto Activo particular o las entidades de aminoácido que se empleen, el(los) excipiente(s) y/o vehículo(s) farmacéuticamente aceptables particulares utilizados, y factores similares con el conocimiento y la experiencia del médico tratante.

Un "tiempo suficiente" o "suficiente tiempo" tal como se usa en el presente documento en el contexto del mezclado significa un tiempo suficiente para lograr la mezcla y la uniformidad de la composición sin generar impurezas o inducir la heterogeneidad.

Una preparación mezclada en seco (una DBP), tal como se usa en el presente documento, significa una combinación de una pluralidad de entidades de aminoácido que sustancialmente carece de agua. En algunas realizaciones, una preparación mezclada en seco es un polvo. En algunas realizaciones, una preparación mezclada en seco comprende menos de o igual al 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 % de agua en peso. En algunas realizaciones, una preparación mezclada en seco comprende al menos 4 entidades de aminoácido, por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 entidades de aminoácido.

Una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, descrita en el presente documento, se puede formular como una "composición farmacéutica". Una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento comprende al menos una entidad de aminoácido, por ejemplo, un Resto Activo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se usa como un agente terapéutico o un alimento médico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se usa como un nutraceutico o como un suplemento.

La expresión "grado farmacéutico" tal como se usa en el presente documento, se refiere a aminoácidos, materiales, excipientes, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde

con una proporción beneficio/riesgo razonable. En algunas realizaciones, grado farmacéutico significa que los aminoácidos, los materiales o los excipientes cumplen las especificaciones de una monografía, por ejemplo, una monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), el Formulario Nacional (NF), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea (EP) o la Farmacopea Japonesa (JP) que detallan pruebas y criterios de aceptación. En algunas realizaciones, el significado del grado farmacéutico comprende que los aminoácidos, excipientes o materiales son al menos puros al 99 %.

Una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP, por sus siglas en inglés), tal como se usa en el presente documento, es una preparación mezclada en seco que cumple un estándar de referencia (por ejemplo, uno o más estándares de referencia) y comprende una pluralidad de entidades de aminoácido de grado farmacéutico. Una PGDBP se puede formular como una composición farmacéutica, por ejemplo, la PGDBP puede comprender además uno o más excipientes y/o componentes de administración oral. En algunas realizaciones, un estándar de referencia cumplido por una PGDBP es la uniformidad de la composición.

Un estándar de referencia, tal como se usa en el presente documento, significa: un estándar usado o establecido por:

(1) un fabricante de una combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP), por ejemplo, un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP, o

(2) la industria farmacéutica o las agencias o entidades (por ejemplo, agencias o entidades gubernamentales o comerciales) que regulan la industria farmacéutica,

para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto están dentro de los límites aceptables para un medicamento, composición farmacéutica, tratamiento u otro agente terapéutico. Un parámetro de calidad del producto puede ser cualquier parámetro regulado por el fabricante, la industria farmacéutica o por las agencias o entidades, por ejemplo, agencias o entidades gubernamentales o comerciales, incluyendo pero sin limitación la composición; la uniformidad de la composición; la dosificación; la uniformidad de la dosificación; la presencia, ausencia y/o el nivel de contaminantes o impurezas; y el nivel de esterilidad (por ejemplo, la presencia, ausencia y/o el nivel de microbios). Las agencias reguladoras gubernamentales ilustrativas incluyen: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), o Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Un parámetro de calidad del producto también puede ser un parámetro especificado por una farmacopea o formulario nacional o regional, incluyendo la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Británica (BP), el Formulario Nacional (NF), la Farmacopea Europea (EP) o la Farmacopea Japonesa (JP).

La uniformidad de la composición, tal como se usa en el presente documento, es un estándar para la homogeneidad de un componente de una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP que comprende uniformidad de la mezcla, uniformidad de porción o ambos. En algunas realizaciones, una combinación cumple un estándar de uniformidad de la

composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla, si la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, excipiente o componente de administración oral) en un punto de muestreo en la combinación, difiere de un valor de referencia en menos de una cantidad predeterminada. En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo punto de muestreo en la combinación. En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, excipiente, o componente de administración oral) presente en la combinación (por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP).

En algunas realizaciones, en donde una combinación (por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP) se divide en porciones, las porciones de la combinación cumplen un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de porción, si la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, excipiente o componente de administración oral) en una porción, difiere de un valor de referencia en menos de una cantidad predeterminada. En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente en una segunda porción. En algunas realizaciones, el valor de referencia comprende la cantidad del componente en N porciones adicionales, en donde n es al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100. En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, excipiente, o componente de administración oral) presente en la combinación (por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP). Las cantidades pueden ser absolutas (por ejemplo, masa o peso) o relativas (por ejemplo, porcentaje de componentes totales). En algunas realizaciones, la cantidad predeterminada puede ser el 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o el 1 %, por ejemplo, del valor de referencia. En algunas realizaciones, la cantidad predeterminada es el 10 % (por ejemplo, la cantidad del componente difiere del valor de referencia en menos del 10 %).

Una composición, formulación o producto es "terapéutico" si proporciona un efecto clínico beneficioso, es decir, un efecto terapéutico, cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, un paciente. Un efecto clínico beneficioso, es decir, un efecto terapéutico, puede comprender disminuir la progresión de una enfermedad o afección y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección. Un efecto clínico beneficioso, es decir, un efecto terapéutico, puede comprender disminuir o aliviar los efectos secundarios asociados con otra terapia.

Una "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" tal como se usa en el presente documento significa una cantidad o dosis de medicamento preparada en un sobre o envase individual por conveniencia, seguridad o control. Una "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" comprende el producto del fármaco o productos del fármaco en la forma en la que se comercializan para su uso, con una mezcla específica de los principios activos y los componentes inactivos (excipientes) en una configuración particular (tal como una cápsula dura) y distribuidos en una dosis particular.

Un "saquito tubular", tal como se usa en el presente documento, significa un envase flexible desechable o de un solo uso que comprende una dosis unitaria de PGDBP. En algunas realizaciones, el

envase es plástico, papel o resina polimérica termoplástica, por ejemplo, plástico rasgable, papel o resina polimérica termoplástica. En algunas realizaciones, un saquito tubular comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 o 60 g de PGDBP.

5 Porcionar, tal como se usa en el presente documento, significa dividir todo o parte de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, en porciones para la administración a un paciente o sujeto. Las porciones creadas por porcionamiento se pueden proporcionar en sacos, viales u otros envases, por ejemplo, saquitos tubulares. En una realización, las porciones creadas por porcionamiento son cantidades de dosificación unitaria, por ejemplo, una dosificación unitaria o una fracción de una dosificación unitaria (por ejemplo, un saquito tubular puede comprender la mitad de una dosis unitaria, de tal manera que dos saquitos tubulares se usarían juntos para proporcionar una sola dosis unitaria). En 10 algunas realizaciones, solo las PGDBP (por ejemplo, que cumplan un estándar de referencia) se separan en porciones mediante porcionamiento. En algunas realizaciones, las porciones generadas por porcionamiento también cumplen un estándar de referencia.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren en una realización a mejorar, por ejemplo, una función muscular reducida (por ejemplo, en 15 relación con un sujeto sano), una enfermedad muscular o un trastorno muscular (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o trastorno o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, 20 "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular un síntoma de función muscular reducida (por ejemplo, en relación con un sujeto sano), una enfermedad muscular o un trastorno muscular, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratar" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la función muscular reducida 25 (por ejemplo, en relación con un sujeto sano), una enfermedad muscular o un trastorno muscular.

Composiciones que comprenden entidades de aminoácido

Se ha descubierto que las mezclas de aminoácidos y moléculas relacionadas (por ejemplo, combinaciones, por ejemplo, preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación) pueden tratar diversos estados de enfermedad reequilibrando el estado metabólico de los 30 pacientes para abordar necesidades médicas graves no cubiertas. Estos moduladores metabólicos endógenos tratan la etiología multifactorial de enfermedades graves reprogramando el metabolismo con trastorno de una manera sin precedentes, coordinada y multifactorial.

Por ejemplo, en un estudio de atrofia muscular de cuatro semanas, una composición de diez entidades de aminoácido, incluidos aminoácidos de cadena ramificada, algunos aminoácidos esenciales, 35 glutamina, arginina y N-acetilcisteína (NAC), demostró fuertes efectos en la atenuación de la atrofia muscular durante una semana de inmovilización de la extremidad (solicitud de patente de EE.UU. N.º 15/847343). Esta composición única también demostró una mejor salud y fuerza muscular, incluso con un breve período de recuperación después de la inmovilización, y una inflamación sistémica con un impacto

favorable al aumentar simultáneamente las citocinas antiinflamatorias mientras se suprimen los mediadores proinflamatorios. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para producir PGDBP que comprenden las entidades de aminoácido descritas en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 15/847343, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, las PGDBP, una pluralidad de porciones de PGDBP o las formas de dosificación descritas en el presente documento comprenden las mezclas de entidades de aminoácido descritas en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 15/847343.

Otra composición, que comprende los aminoácidos de cadena ramificada, arginina, glutamina y NAC, produjo mejoras clínicamente significativas en el perfil metabólico general de los pacientes, incluida la disminución de la esteatosis hepática al impactar simultáneamente en múltiples impulsores de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en un estudio de pacientes con diabetes tipo 2 y NAFLD (véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 15/847289). La administración de la composición también aumentó los marcadores de sensibilidad a la insulina, redujo la lipotoxicidad, redujo el nivel de marcadores de inflamación y apoptosis y suprimió los marcadores fibrogénicos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para producir PGDBP que comprenden las entidades de aminoácido descritas en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 15/847289, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, las PGDBP, una pluralidad de porciones de PGDBP o las formas de dosificación descritas en el presente documento comprenden las mezclas de entidades de aminoácido descritas en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 15/847289.

La presente divulgación proporciona composiciones, por ejemplo, preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, que comprenden entidades de aminoácido. Estas composiciones se componen de entidades de aminoácido de grado farmacéutico que incluyen aminoácidos en una o ambas de forma libre o sal, restos de aminoácidos de un péptido (por ejemplo, de un dipéptido, oligopéptido o polipéptido), derivados de un aminoácido, precursores de un aminoácido o metabolitos de un aminoácido. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una o más entidades de aminoácido de la Tabla 2. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de leucina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de isoleucina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de valina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de arginina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de glutamina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de N-acetilcisteína. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de histidina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de lisina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de fenilalanina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de treonina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de serina. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-

aminoácido de triptófano. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de carnitina. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir una entidad de (L)-aminoácido de leucina, una entidad de (R)-aminoácido de arginina, una entidad de (Q)-aminoácido de glutamina; y un depurador de especies reactivas de oxígeno (ROS) o antioxidante, por ejemplo, una entidad de N-acetilcisteína (NAC), por ejemplo, NAC (Tabla 2). En particular, al menos una entidad de aminoácido no es un péptido de más de 20 restos de aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, todas las entidades de aminoácido en la composición, por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, no tienen más de 20 restos de aminoácidos de longitud.

Tabla 2. Las entidades de aminoácido incluyen aminoácidos, precursores, metabolitos y derivados de las composiciones descritas en el presente documento.

	Aminoácidos ilustrativos Aminoácido	Precursores	Metabolitos	Derivados
L	L-Leucina	Oxo-leucina	HMB (beta-hidroxi-beta-metilbutirato); Oxo-leucina; Isovaleryl-CoA	D-leucina; N-acetil-leucina
I	L-isoleucina	2-oxo-3-metil-valerato; Treonina	2-oxo-3-metil-valerato; Metilbutiril-CoA	D-isoleucina; N-acetil-isoleucina
V	L-Valina	2-Oxo-valerato	Isobutiril-CoA;	N-Acetil-Valina
R	L-Arginina	Argininosuccinato; Citrulina; Aspartato; Glutamato	Ornitina; Citrulina; Agmatina; Creatina	D-arginina; N-acetil-arginina;
Q	L-Glutamina	Glutamato	Carbamoyl-P; Glutamato	D-glutamina; N-acetil-glutamina;
NAC	N-Acetilcisteína	Serina; Acetilserina; Cistationina;	Glutathión; Cistationina; Homocisteína; Metionina	D-cisteína; L-cisteína; Cistina; Cisteamina
H	L-Histidina	Histidinol; Histidinal; Ribosa-5-fosfato	Carnosina; Histamina; Urocanato	D-Histidina; N-acetil-histidina

K	L-Lisina	Diaminopimelato; Aspartato	Trimetilisina; Carnitina; Sacaropina	D-lisina; N-acetil-lisina
F	L-fenilalanina	Fenilpiruvato	Tirosina	D-fenilalanina; N-acetil-fenilalanina
T	L-treonina	Homoserina; O-FosfoHomoserina	Oxobutirato	D-treonina; N-acetil-treonina
S	L-Serina	Fosfoserina, P-hidroxipiruvato, L-Glicina	Glicina, Triptófano, Acetilserina, Cistationina, Fosfatidilserina	
W	L-triptófano			
Car	L-Carnitina	6-N-trimetilisina; N6-Trimetil-3-OH-lisina		Acetil-L-Carnitina (ALCAR); Propionil-L-Carnitina (PLCAR); L-Carnitina L-Tartrato

Una preparación mezclada en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina y treonina como sus componentes de aminoácidos definidos en una proporción en peso de 2.0: 1.0: 1.0: 3.62: 2.66: 0.3: 0.16: 0.7: 0.16: 0.34 (Tabla 3). La preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, histidina, lisina, fenilalanina y treonina como sus componentes de aminoácidos definidos en una proporción en peso de 2.0: 1.0: 1.0: 3.0: 2.66: 0.3: 0.16: 0.7: 0.16: 0.34.

Tabla 3. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición.

Aminoácido	proporción en peso	g/sobre	g/dosis 1	g totales de dosis diaria 1	g/dosis 2	g totales dosis diaria 2
Leucina	2.0	1.0	1.0	3	4	12
Isoleucina	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
Valina	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
Arginina HCl	3.62	1.81	1.81	5.43	7.24	21.72
Glutamina	2.66	1.33	1.33	3.99	5.32	15.96
N-acetilcisteína	0.3	0.15	0.15	0.45	0.6	1.8
Histidina	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96

Lisina	0.7	0.35	0.35	1.05	1.4	4.2
Fenilalanina	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96
Treonina	0.34	0.17	0.17	0.51	0.68	2.04
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>		<u>~ 6 g</u>	<u>~ 6 g</u>	<u>~18 g</u>	<u>~ 24 g</u>	<u>~ 72 g</u>

Una composición de aminoácidos ilustrativa incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.5: 1.81: 2: 0.15 (Tabla 4). Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.5: 1.5: 2: 0.15 (Tabla 5).

Tabla 4. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina HCl.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	16.78	1.00 g	2 g	4 g
Isoleucina	0.5	8.39	0.50 g	1 g	2 g
Valina	0.5	8.39	0.50 g	1 g	2 g
Arginina HCl	1.81	30.37	1.81 g	3.62 g	7.24 g
Glutamina	2	33.56	2.00 g	4 g	8 g
N-acetilcisteína	0.15	2.52	0.15 g	0.3 g	0.6 g
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>			<u>5.96 g</u>	<u>~12 g</u>	<u>~24 g</u>

Tabla 5. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	17.70	1.00 g	2	4
Isoleucina	0.5	8.85	0.50 g	1	2
Valina	0.5	8.85	0.50 g	1	2
Arginina	1.5	26.55	1.5 g	3	6
Glutamina	2	35.4	2.00 g	4	8
N-acetilcisteína	0.15	2.65	0.15 g	0.3	0.6
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>			<u>5.65 g</u>	<u>11.3 g</u>	<u>22.6 g</u>

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.5: 0.905: 2: 0.15 (Tabla 6). Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.5: 0.75: 2: 0.15 (Tabla 7).

Tabla 6. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina HCl.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	19.78	1.00 g	2 g	4 g
Isoleucina	0.5	9.89	0.50 g	1 g	2 g
Valina	0.5	9.89	0.50 g	1 g	2 g
Arginina HCl	0.905	17.90	0.905 g	1.81 g	3.62 g
Glutamina	2	39.56	2.00 g	4 g	8 g
N-acetilcisteína	0.15	2.97	0.15 g	0.3 g	0.6 g
<u>Aminoácidos totales</u>			<u>5.06 g</u>	<u>~10 g</u>	<u>~20 g</u>

Tabla 7. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	20.41	1.00 g	2	4
Isoleucina	0.5	10.20	0.50 g	1	2
Valina	0.5	10.20	0.50 g	1	2
Arginina	0.75	15.31	0.75 g	1.5	3
Glutamina	2	40.82	2.00 g	4	8
N-acetilcisteína	0.15	3.06	0.15 g	0.3	0.6
<u>Aminoácidos totales</u>			<u>4.9 g</u>	<u>9.8 g</u>	<u>19.6 g</u>

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.905: 1: 0.225 (Tabla 8). Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.75: 1: 0.225 (Tabla 9).

Tabla 8. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina HCl.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	25.77	1.00 g	2 g	4 g
Isoleucina	0.5	12.89	0.50 g	1 g	2 g
Valina	0.25	6.44	0.25 g	0.50 g	1 g
Arginina HCl	0.905	23.32	0.905 g	1.81 g	3.62 g
Glutamina	1	25.77	1.00 g	2 g	4 g
N-acetilcisteína	0.225	5.80	0.225 g	0.45 g	0.9 g
<u>Aminoácidos</u>			<u>3.88 g</u>	<u>7.76 g</u>	<u>15.52 g</u>

<u>totales</u>					
----------------	--	--	--	--	--

Tabla 9. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	26.85	1.00 g	2	4
Isoleucina	0.5	13.42	0.50 g	1	2
Valina	0.25	6.71	0.25 g	0.5	1
Arginina	0.75	20.13	0.75 g	1.5	3
Glutamina	1	26.85	1.00 g	2	4
N-acetilcisteína	0.225	6.04	0.225 g	0.45	0.9
<u>Aminoácidos totales</u>			<u>3.725 g</u>	<u>7.45 g</u>	<u>14.9 g</u>

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina, N-acetilcisteína y serina como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.905: 1: 0.225: 0.667 (Tabla 10). Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína y serina como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.75: 1: 0.225: 1.5 (Tabla 11).

Tabla 10. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina HCl.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	18.59	1.00 g	2 g	4 g
Isoleucina	0.5	9.29	0.50 g	1 g	2 g
Valina	0.25	4.65	0.25 g	0.50 g	1 g
Arginina HCl	0.905	16.82	0.905 g	1.81 g	3.62 g
Glutamina	1	18.59	1.00 g	2 g	4 g
N-acetilcisteína	0.225	4.18	0.225 g	0.45 g	0.9 g
Serina	1.5	27.88	1.5	3	6
<u>Aminoácidos totales</u>			<u>5.38 g</u>	<u>10.76 g</u>	<u>21.52 g</u>

Tabla 11. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	19.14	1.00 g	2	4
Isoleucina	0.5	9.57	0.50 g	1	2
Valina	0.25	4.78	0.25 g	0.5	1
Arginina	0.75	14.35	0.75 g	1.5	3

Glutamina	1	19.14	1.00 g	2	4
N-acetilcisteína	0.225	4.31	0.225 g	0.45	0.9
Serina	1.5	28.71	1.5	3	6
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>			<u>5.225</u>	<u>10.45</u>	<u>20.9</u>

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina HCl, glutamina, N-acetilcisteína y serina como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.905: 1: 0.225: 0.667 (Tabla 12). Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína y serina como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 0.25: 0.75: 1: 0.225: 1.667 (Tabla 13).

Tabla 12. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina HCl.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	18.02	1.00 g	2 g	4 g
Isoleucina	0.5	9.01	0.50 g	1 g	2 g
Valina	0.25	4.50	0.25 g	0.50 g	1 g
Arginina HCl	0.905	16.31	0.905 g	1.81 g	3.62 g
Glutamina	1	18.02	1.00 g	2 g	4 g
N-acetilcisteína	0.225	4.05	0.225 g	0.45 g	0.9 g
Serina	1.667	30.09	1.67 g	3.33 g	6.67 g
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>			<u>5.55 g</u>	<u>11.09 g</u>	<u>22.19 g</u>

Tabla 13. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición que incluyen arginina.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1	18.54	1.00 g	2	4
Isoleucina	0.5	9.27	0.50 g	1	2
Valina	0.25	4.64	0.25 g	0.5	1
Arginina	0.75	13.91	0.75 g	1.5	3
Glutamina	1	18.54	1.00 g	2	4
N-acetilcisteína	0.225	4.17	0.225 g	0.45	0.9
Serina	1.667	30.92	1.67 g	3.33 g	6.67 g
<u>Aminoácidos</u> <u>totales</u>			<u>5.395 g</u>	<u>10.78 g</u>	<u>21.57 g</u>

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, arginina HCl, glutamina, serina, carnitina y N-acetilcisteína como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 1: 0.5: 1.6124: 0.6667: 2.5: 0.3333: 0.4333 (Tabla 14).

Tabla 14. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	1.0000	13.45	1.00 g	4.0000	6.0000
Isoleucina	0.5000	6.72	0.50 g	2.0000	3.0000
Arginina	1.6124	21.68	1.6124 g	6.4496	9.6744
Glutamina	0.6667	8.97	0.6667 g	2.6666	4.0000
Serina	2.5000	33.62	2.50 g	10.0000	15.0000
Carnitina	0.3333	4.48	0.3333 g	1.3333	2.0000
N-acetilcisteína	0.4333	5.83	0.4333 g	1.7333	2.6000

Una preparación de mezcla en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, isoleucina, valina, lisina, histidina, treonina y ornitina-aspartato como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 0.8889: 0.4444: 0.8889: 0.4703: 0.3333: 0.3333: 1.6667 (Tabla 15).

Tabla 15. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1	g dosis n.º 2
Leucina	0.8889	15.06	0.8889 g	2.6667	8.0000
Isoleucina	0.4444	7.53	0.4444 g	1.3333	4.0000
Valina	0.8889	15.06	0.8889 g	2.6667	8.0000
Lisina	0.4703	7.97	0.4703 g	1.4108	4.2323
Histidina	0.3333	5.65	0.3333 g	1.0000	3.0000
Treonina	0.3333	5.65	0.3333 g	1.0000	3.0000
Ornitina-Aspartato	1.6667	28.23	1.6667 g	5.0000	15.0000

Una preparación mezclada en seco ilustrativa, por ejemplo, PGDBP, incluye leucina, valina, arginina, glutamina, N-acetilcisteína, serina, carnitina, histidina, lisina y citrulina como sus entidades de aminoácido en una proporción en peso de 3.0: 1.0: 6.0: 5.0: 1.3: 2.5: 1.0: 1.0: 1.5: 4.0 (Tabla 16).

Tabla 16. Componentes de aminoácidos ilustrativos de la composición.

Aminoácido	Proporción en peso	% en peso	g/sobre	g dosis n.º 1
Leucina	3.0	11.4	1.00	6.0
Valina	1.0	3.8	0.33	2.0
Arginina	6.0	22.8	2.00	12.0
Glutamina	5.0	19.0	1.67	10.0
N-acetilcisteína	1.3	4.9	0.43	2.6

Serina	2.5	9.5	0.83	5.0
Carnitina	1.0	3.8	0.33	2.0
Histidina	1.0	3.8	0.33	2.0
Lisina	1.5	5.7	0.50	3.0
Citrulina	4.0	15.2	1.33	8.0

Producción de preparaciones mezcladas en seco

Los métodos desvelados en el presente documento se pueden usar para fabricar preparaciones mezcladas en seco (por ejemplo, PGDBP) de aminoácidos de grado farmacéutico. Los aminoácidos usados para hacer las preparaciones mezcladas en seco se pueden aglomerar y/o instantizar para ayudar en la dispersión y/o solubilización. En algunas realizaciones, los aminoácidos usados para hacer las preparaciones mezcladas en seco no están instantizados y/o están sustancialmente libres de lecitina.

Las preparaciones mezcladas en seco de la presente divulgación se pueden realizar usando aminoácidos y derivados de aminoácidos de las siguientes fuentes, o se pueden usar otras fuentes: por ejemplo, mezcla instantizada FUSI-BCAA™ (L-Leucina, L-Isoleucina y L-Valina en proporción en peso de 2:1:1), L-leucina instantizada FUSIL™, L-arginina HCl, L-glutamina y otros aminoácidos pueden obtenerse de Ajinomoto Co., Inc; la N-acetil-cisteína se puede obtener de Spectrum Chemical.

Para producir las preparaciones mezcladas en seco de la presente divulgación, se pueden usar las siguientes etapas generales: las entidades de aminoácido de grado farmacéutico individuales (y, opcionalmente, uno o más excipientes y/o componentes de administración oral) se pueden combinar en una combinación y someterlos a una o más condiciones de mezclado (por ejemplo, mezclado y combinado). En algunas realizaciones, las condiciones de mezclado continúan hasta que la combinación cumple uno o más estándares de referencia. En algunas realizaciones, la PGDBP resultante se divide en una pluralidad de porciones. En algunas realizaciones, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones también cumple uno o más estándares de referencia, por ejemplo, los estándares de referencia que cumplen la PGDBP. En algunas realizaciones, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones cumple uno o más estándares de referencia.

En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP también es una preparación a gran escala. A gran escala, tal como se usa en el presente documento, describe una preparación que es mayor (por ejemplo, en peso, masa o volumen) que un valor de referencia. En algunas realizaciones, el valor de referencia es el tamaño de una preparación experimental típica (por ejemplo, no de fabricación). En algunas realizaciones, el valor de referencia es 10, 11, 12, 13, 14 o 15 kg. En algunas realizaciones, las preparaciones a gran escala comprenden al menos 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10000 kg. En algunas realizaciones, las preparaciones a gran escala comprenden no más de 10000, 5000, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400 o 300 kg. En algunas realizaciones, una preparación a gran escala comprende 100-500 kg, 100-400 kg, 100-300, 100-200 kg, 200-300 kg, 200-400 kg, 200-500 kg, 300-400 kg, 300-500 kg, 400-500 o 500-1000 kg.

Técnicas de mezclado

Los métodos desvelados en el presente documento comprenden etapas de mezclado que mezclan y combinan combinaciones de entidades de aminoácido de grado farmacéutico para crear PGDBP que cumplen un estándar de referencia. Las condiciones de mezcla usadas en los métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier mecanismo de mezclado conocido o combinación de mecanismos de mezclado. Los mecanismos de mezclado incluyen convección, difusión y cizallamiento. El mezclado convectivo utiliza un movimiento grueso de partículas, por ejemplo, mediante una rotación suave dentro de un mezclador/licuadora. La difusión es el mezclado lento y pasivo de partículas. El mezclado por cizallamiento empuja parte de una combinación de partículas en una dirección y otra parte de la combinación de partículas en otra dirección a lo largo del mismo plano paralelo. Las condiciones de mezclado usadas por los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además el uso de granuladores u otro equipo para modificar el tamaño y/o la forma de las partículas de los componentes de combinación (por ejemplo, entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento no efectúa una transición desde un estado cristalino (por ejemplo, una mezcla de cristales separados discretos) a un estado amorfo (por ejemplo, un polvo uniforme amorfo fino). En algunas realizaciones, menos del 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 10 o del 20 % (y opcionalmente, el 0 %) en peso de al menos 1, 2, 3 o 4 (por ejemplo, todos) de entidades de aminoácido de grado farmacéutico, o menos del 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 10 o del 20 % (y opcionalmente, el 0 %) en peso del resto activo, se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo durante la mezcla, por ejemplo, menos del 10 % del resto activo se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo durante el mezclado. En algunas realizaciones, al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o el 100 % en peso de al menos 1, 2, 3 o 4 (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico, o al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o el 100 % en peso del resto activo está en un estado cristalino (por ejemplo, un estado no amorfo) durante el mezclado. En algunas realizaciones, menos del 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 10 o del 20 % (y opcionalmente, el 0 %) en peso de al menos 1, 2, 3 o 4 (por ejemplo, todos) de entidades de aminoácido de grado farmacéutico, o menos del 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 10 o del 20 % (y opcionalmente, el 0 %) en peso del resto activo, se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo durante la mezcla, por ejemplo, menos del 10 % del resto activo se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo después del mezclado. En algunas realizaciones, al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o el 100 % en peso de al menos 1, 2, 3 o 4 (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico, o al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o el 100 % en peso del resto activo está en un estado cristalino (por ejemplo, un estado no amorfo) después del mezclado. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende el mezclado convectivo. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende un mezclado por difusión. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento

comprende un mezclado por cizallamiento. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende un mezclado convectivo y por difusión. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende un mezclado convectivo y por cizallamiento. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende un mezclado por difusión y cizallamiento. En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende un mezclado convectivo, por difusión y por cizallamiento.

En algunas realizaciones, un método comprende además una etapa de procesamiento que comprende mezcla directa, compactación con rodillo o granulación húmeda. En algunas realizaciones, un método comprende una etapa de procesamiento que comprende el relleno automatizado, por ejemplo, que incorpora el mezclado directo, la compactación con rodillo o la granulación húmeda.

Las condiciones de mezclado usadas por los métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier equipo de mezclado o combinado conocido; el equipo de mezclado o combinado puede funcionar basándose en uno o más mecanismos de mezclado. Hay cuatro tipos principales de equipo de mezclado o combinado: convectivo, tolvas (es decir, gravimétrico), volteadores y fluidización. En algunas realizaciones, una condición de mezclado o etapa de mezclado de un método descrito en el presente documento puede utilizar uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) tipos de equipo de mezclado o combinado. En algunas realizaciones, las preparaciones mezcladas en seco (por ejemplo, las PGDBP) se preparan en lotes. En algunas realizaciones, las preparaciones mezcladas en seco (por ejemplo, las PGDBP) se preparan de forma continua, por ejemplo, recolectando la preparación mezclada/combinada sin interrumpir el mezclado o el combinado.

Los mezcladores de tambor suelen utilizar un tambor o cámara giratoria (por ejemplo, con velocidades de 5-50 revoluciones/min.), mezclando partículas en lotes usando mezcla por convección y difusión. Los mezcladores de tambor vienen en configuraciones de doble cono o en forma de V, que pueden ser simétricas o asimétricas. Los mezcladores de tambor se utilizan típicamente en modo por lotes (es decir, no continuo, es decir, el mezclador debe detenerse para recolectar el lote). En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una funcionalidad de tambor (por ejemplo, un mezclador de tambor) que se usa en una etapa de mezclado o combinado de un método descrito en el presente documento se usa a una velocidad de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 revoluciones/min.

Los mezcladores convectivos comprenden típicamente una carcasa fija con un elemento giratorio (por ejemplo, un agitador, impulsor, pala, cinta, paleta, arado, etc.). Los elementos giratorios pueden tener una variedad de formas y orientaciones conocidas en la técnica. El elemento giratorio mueve rápidamente las partículas en la combinación de un lugar a otro. Los mezcladores por convección son típicamente capaces de funcionar de forma continua (es decir, la recolección y el mezclado pueden realizarse al mismo tiempo); una ventaja del funcionamiento continuo es que normalmente reduce la segregación de partículas durante la recolección. Las subclases de mezcladores convectivos o

mezcladores que comprenden funcionalidad convectiva que se pueden usar en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: mezcladores de cinta, mezcladores de tornillo orbital, mezcladores planetarios, mezcladores forberg, mezcladores horizontales de alta intensidad, mezcladores horizontales de doble brazo y mezclador vertical de alta intensidad. En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una funcionalidad convectiva (por ejemplo, un mezclador convectivo) que se usa en una etapa de combinación o mezclado de un método descrito en el presente documento se usa a una velocidad de rotación del impulsor variable. En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una funcionalidad convectiva (por ejemplo, un mezclador convectivo) que se usa en una etapa de combinación o mezclado de un método descrito en el presente documento comprende múltiples álabes del impulsor. En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una funcionalidad convectiva (por ejemplo, un mezclador convectivo) que se usa en una etapa de combinación o mezclado de un método descrito en el presente documento comprende álabes del impulsor en ángulos variables. En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una funcionalidad convectiva (por ejemplo, un mezclador convectivo) que se usa en una etapa de combinación o mezclado de un método descrito en el presente documento comprende múltiples impulsores o agitadores.

Los mezcladores de tolva, también conocidos como mezcladores gravimétricos, generalmente comprenden envases cónicos y/o cilíndricos, que a veces contienen otras estructuras de cono/tubo (por ejemplo, de cono en cono a tubo), con partículas arrastradas por la gravedad y mezcladas a medida que caen y chocan entre sí y las superficies y aberturas de las estructuras de cono/tubo. Cada pasada de la combinación de partículas a través de la tolva mezcla aún más la combinación. Las tolvas normalmente pueden acomodar mayores volúmenes de material que los mezcladores convectivos o de tambor.

Los mezcladores de fluidización mezclan combinaciones de partículas sólidas burbujeando gases a través de la combinación. En algunas realizaciones, un lecho de partículas sólidas (por ejemplo, partículas de una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico) reposa encima de un distribuidor de aire poroso. La velocidad del gas bombeado a través del distribuidor de aire necesaria para fluidizar las partículas en el lecho depende de las propiedades de las partículas en el lecho. El gas se puede calentar o enfriar para alterar la temperatura de la combinación. En algunas realizaciones, un mezclador que comprende una función de fluidización (por ejemplo, un mezclador de fluidización) que se usa en una etapa de combinación o mezclado de un método descrito en el presente documento se utiliza con una velocidad de flujo de gas variable.

Los mezcladores y licuadoras pueden utilizar múltiples modalidades o mecanismos de equipo. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tambor, por ejemplo, un mezclador en V o un mezclador de doble cono. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo, por ejemplo, un mezclador de cinta. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tolva. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado

empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de fluidización. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tambor y un mezclador convectivo. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tambor y un mezclador de tolva. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tambor y un mezclador de fluidización. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo y un mezclador de tolva. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo y un mezclador de fluidización. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de tolva y un mezclador de fluidización. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo, un mezclador de tolva y un mezclador de tambor. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador de fluidización, un mezclador de tolva y un mezclador de tambor. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo, un mezclador de tolva y una licuadora de fluidización. En algunas realizaciones, el mezclado o condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento comprende la funcionalidad de un mezclador convectivo, un mezclador de tolva, un mezclador de tambor y una licuadora de fluidización.

Las etapas de mezclado o combinado de los métodos desvelados en el presente documento son de suficiente duración como para producir una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP que cumple un estándar de referencia. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado es al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 90, 105 o 120 minutos. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado no es más de 180, 165, 150, 135, 120, 105, 90, 75, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25 o 20 minutos. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado es 20-90, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-90, 30-60, 30-50, 30-40, 40-90, 40-60, 40-50, 50-90, 50-60 o 60-90 minutos. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado es 20-40 minutos, por ejemplo, 20 minutos, 30 minutos o 40 minutos. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado es suficiente como para que el mezclado y el combinado no introduzcan heterogeneidad en la combinación o preparación mezclada en seco, por ejemplo, por sobremezclado. En algunas realizaciones, la duración de la condición de mezclado se determina mediante la evaluación de si se ha

cumplido un estándar de referencia. Por ejemplo, la condición de mezclado puede continuar hasta que una evaluación muestre que se ha cumplido el estándar de referencia. En algunas realizaciones en donde el estándar de referencia es la uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla, la evaluación de si se ha cumplido un estándar de referencia comprende usar espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés). En una realización, la condición de mezclado se mantiene hasta que el espectro NIR observado muestra que un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, se ha cumplido.

En algunas realizaciones, el mezclado o la condición de mezclado empleada por un método desvelado en el presente documento no efectúa una transición desde un estado cristalino (por ejemplo, una mezcla de cristales separados discretos) a un estado amorfo (por ejemplo, un polvo uniforme amorfo fino). En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento comprenden las etapas que mezclan y combinan combinaciones de entidades de grado farmacéutico para crear las PGDBP, en donde las etapas de mezclado tienen lugar a temperatura ambiente, por ejemplo, de 15 a 30°C, por ejemplo, de 20 a 30°C, por ejemplo, en aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, las etapas de mezclado tienen lugar a una temperatura menor de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40°C, por ejemplo, menor de 40°C (y opcionalmente a una temperatura de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25°C). En algunas realizaciones, las etapas de mezclado se producen a una temperatura de aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30°C. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las mezclas de cristales aislados, por ejemplo, de entidades de aminoácido, pueden transformarse en mezclas finas de polvo amorfo en condiciones de mezclado/combinación por encima de 40°C.

En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento comprenden etapas de mezclado que mezclan y combinan combinaciones de entidades de aminoácido de grado farmacéutico para crear PGDBP, en donde las etapas de mezclado comprenden el uso de una velocidad de rotación del mezclador o de la licuadora (por ejemplo, una velocidad rotacional del rotor del mezclador o de la licuadora) de menos de 15.000, 14.000, 13.000, 12.000, 11.000, 10.000, 9.000, 8.000, 7.000, 6.000, 5.000, 4.000, 3.000, 2.000, 1.000, 500, 250, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 rotaciones por minuto (rpm) (y opcionalmente, al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 rpm). En algunas realizaciones, las etapas de mezclado comprenden el uso de una velocidad de rotación del mezclador o de la licuadora (por ejemplo, una velocidad rotacional del rotor del mezclador o de la licuadora) de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 rpm. En algunas realizaciones, las etapas de mezclado comprenden el uso de una velocidad de rotación del mezclador o de la licuadora (por ejemplo, una velocidad rotacional del rotor del mezclador o de la licuadora) de entre 5-50, 5-45, 5-40, 5-35, 5-30, 5-25, 5-20, 5-15, 5-10, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, 15-50, 15-45, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-20, 20-50, 20-45, 20-40, 20-35, 20-30, 20-25, 25-50, 25-45, 25-40, 25-35, 25-30, 30-50, 30-45, 30-40, 30-35, 35-50, 35-45, 35-40, 40-50, 40-45 o 45-50 rpm.

Segregación

La segregación de diferentes especies de partículas en una combinación (por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP) durante el mezclado o el combinado, la división de porciones o el procesamiento posterior es una barrera para cumplir y mantener los estándares de referencia, por ejemplo, un estándar de uniformidad de composición. Cualquier mezcla de dos o más tipos de partículas puede ser vulnerable a la segregación. La segregación puede tener lugar por uno o más de varios mecanismos, incluidos el tamizado, la fluidización y el espolvoreado. El tamizado es el movimiento de partículas más pequeñas a través de una matriz de partículas más grandes. Un ejemplo de tamizado es el asentamiento de partículas finas en el centro de un contenedor y el movimiento de partículas más gruesas hacia la periferia. Para que el tamizado tenga lugar de manera significativa, una combinación debe comprender partículas de diferentes tamaños, el tamaño medio de partícula debe estar por encima de un cierto nivel (por ejemplo, véase Purutyan, H, y Carson, J.W. Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems. Jenike y Johnson, CSC Publishing, Powder and Bulk Engineering, 2013), las partículas deben fluir libremente (por ejemplo, no se produce una aglomeración significativa de partículas) y las partículas deben moverse o ser capaces de moverse a diferentes velocidades entre sí. La fluidización, que puede ser un mecanismo para mezclado y combinado, también puede ser un mecanismo para la segregación. La fluidización comprende el movimiento de gas a través de partículas sólidas para hacer que las partículas sólidas adquieran propiedades similares a las de un fluido. A veces, las partículas más finas pueden flotar hasta la parte superior de las partículas similares a fluidos. Cuando la combinación de partículas se desairea, las partículas más grandes o más densas (o ambas) pueden depositarse en el fondo más rápidamente que las partículas más finas porque las partículas más finas retienen más el gas, lo que da como resultado una segregación. El espolvoreado implica que las partículas más ligeras se suspendan más fácilmente por las corrientes de aire que las partículas más pesadas, lo que hace que las partículas más ligeras se dispersen en función de las corrientes de aire y que las partículas más pesadas se depositen. Un ejemplo de espolvoreado es la dispersión de partículas finas hacia la periferia de un recipiente o más lejos de la fuente de entrada de partículas que las partículas más gruesas.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas que previenen o mitigan la segregación, por ejemplo, mediante un mezclado o combinado adicional. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas que previenen o mitigan la segregación por tamizado. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas que previenen o mitigan la segregación por fluidización, por ejemplo, desaireación. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas que previenen o mitigan la segregación por espolvoreado. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas que previenen o mitigan la segregación por uno o más de tamizado, fluidización (por ejemplo, desaireación) o espolvoreado. En algunas realizaciones, la segregación no tiene lugar significativamente durante los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la segregación no tiene lugar de forma significativa

durante las etapas de procesamiento posteriores del método descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la segregación no tiene lugar de forma significativa durante la vida útil en de una forma de dosificación de una PGDBP descrita en el presente documento.

Los métodos para evaluar el potencial de segregación de una combinación de partículas secas, por ejemplo, una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP), se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además evaluar el potencial de segregación de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además, en respuesta a la evaluación del potencial de segregación, seleccionar y/o ejecutar una etapa que prevenga, invierta o mitigue la segregación, por ejemplo, seleccionar y usar una técnica de mezclado o combinado o condición de mezclado.

Muestreo y medición

Los métodos descritos en el presente documento para fabricar una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP que cumple un estándar de referencia puede comprender además evaluar si se ha cumplido el estándar de referencia. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden adquirir un valor, por ejemplo, para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, de uno o más puntos de muestre en una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. Un punto de muestreo es una localización, por ejemplo, definida espacialmente y temporalmente, dentro de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, para adquirir un valor, se puede acceder a un punto de muestreo. Acceder a un punto de muestreo puede comprender usar una técnica de diagnóstico en la preparación mezclada en seco del punto de muestreo. En algunas realizaciones, el acceso, por ejemplo, usando una técnica de diagnóstico, comprende detener o pausar el mezclado o el combinado o la condición de mezclado para acceder al punto de muestreo. En algunas realizaciones, el acceso, por ejemplo, usando una técnica de diagnóstico, no comprende detener o pausar el mezclado o el combinado o la condición de mezclado para acceder al punto de muestreo. Los puntos de muestreo se pueden designar y/o acceder por los métodos conocidos en la materia.

En algunas realizaciones, acceder a un punto de muestreo comprende retirar la preparación de mezcla seca en un punto de muestreo utilizando un ladrón de muestras, por ejemplo, una varilla de metal con una o más cavidades empotradas para retener la preparación de mezcla seca en el punto de muestreo. El uso de un ladrón de muestras puede alterar el mezclado, el combinado o la condición de mezclado. Diferentes componentes de una combinación, por ejemplo, preparación de mezcla en seco, se pueden adherir al ladrón de muestras con mayor afinidad que otros componentes, y la técnica del operador puede influir en los resultados obtenidos al analizar muestras de un ladrón de muestras. En algunas realizaciones, acceder a un punto de muestreo comprende adquirir una muestra del punto de muestreo, por ejemplo, utilizando un ladrón de muestras. En algunas realizaciones, acceder a un punto de muestreo comprende adquirir múltiples (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) muestras, por ejemplo, utilizando un ladrón de muestras, del mismo punto de muestreo. En la misma realización, adquirir un valor (por ejemplo, para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en un punto de

muestreo puede comprender evaluar una pluralidad, por ejemplo, todas, las muestras tomadas de un punto de muestreo, por ejemplo, usando métodos estadísticos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, se recogen múltiples muestras de puntos de muestreo separados espacialmente en el mismo punto de tiempo (por ejemplo, con un minuto de diferencia entre sí o durante la misma breve
5 pausa en el mezclado, combinado o la condición de mezclado). Por ejemplo, las muestras se pueden recolectar de un conjunto de ubicaciones espaciales dispersas y predeterminadas, por ejemplo, un plan de muestreo estratificado con sitios predeterminados para muestrear, por ejemplo, para obtener muestras que representan una variedad de ubicaciones en el mezclador o mezclador.

En algunas realizaciones, las muestras adquiridas de un punto de muestreo de una combinación
10 o preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) o porciones de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) se pueden analizar usando la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) para adquirir un valor (por ejemplo, para la uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla). La espectroscopía NIR analiza el espectro de absorción de los compuestos en la región de longitud de onda NIR (780-2500 nm). Los picos de absorción de los compuestos, por ejemplo, las
15 entidades de aminoácido de grado farmacéutico, se producen por vibraciones moleculares clasificadas en dos tipos: armónicos y combinaciones. Los compuestos que comprenden enlaces CH, OH o NH se pueden analizar usando NIR. Los métodos de interpretación de espectros NIR se conocen en la materia. En algunas realizaciones, la espectroscopía NIR se usa para determinar si las cantidades de entidades de aminoácido en una pluralidad de puntos de muestreo son similares, por ejemplo, si se ha cumplido un
20 estándar para la homogeneidad (por ejemplo, uniformidad de composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla). En algunas realizaciones, los métodos comprenden además, en respuesta a la determinación, seleccionar y/o ejecutar una etapa, por ejemplo, seleccionar y usar una técnica de combinación o mezclado o condición de combinación o finalizar combinación, mezcla o condición de combinación.

En algunas realizaciones, las muestras adquiridas de un punto de muestreo de una combinación
25 o preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) o porciones de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) se pueden analizar usando la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, también citada como cromatografía líquida de alta presión) para adquirir un valor (por ejemplo, para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico). Las técnicas de HPLC implican pasar una muestra líquida o disuelta sobre reactivos cromatográficos (por ejemplo, suspendidos o
30 adheridos a sustratos, por ejemplo, en columnas) a altas presiones, donde los reactivos cromatográficos tienen una afinidad diferencial por los componentes de la muestra, permitiendo la retención o elución de componentes seleccionados y su análisis posterior o simultáneo. Se conocen muchos reactivos cromatográficos y se encuentran fácilmente disponibles en la técnica. También se conocen muchos tipos de equipos y protocolos de HPLC adecuados y se encuentran fácilmente disponibles en la técnica. En
35 algunas realizaciones, una muestra obtenida de un punto de muestreo de una combinación o preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) o una porción de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) se disuelve en un disolvente líquido adecuado antes del análisis por HPLC. En algunas realizaciones, la HPLC se usa para determinar la identidad y/o las cantidades de entidades de

aminoácido de grado farmacéutico presentes en un punto de muestreo o en una porción. La determinación de la identidad y/o cantidades de aminoácidos de grado farmacéutico presentes puede comprender identificar un pico en un cromatograma e integrar el área debajo del pico. La determinación puede comprender derivatizar las entidades de aminoácido de grado farmacéutico de la muestra, por ejemplo, para hacerlas más fáciles de separar, detectar y/o cuantificar. Los grupos derivatizantes incluyen fluoróforos, cromóforos y grupos que modifican la elución o retención de la entidad de aminoácido. Los derivados ilustrativos incluyen ortoftalaldehído (OPA), cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (FMOC) y carbamato de 6-aminoquinolil-N-hidroxisuccinimidilo (AQC) (es decir, AccQ-Tag[™] (Waters)) (por ejemplo, usado junto con ChemStation, Open Lab o paquetes del programa informático Empower). En la técnica se conocen otros derivados y métodos para derivatizar aminoácidos y analizar aminoácidos derivatizados (por ejemplo, los proporcionados por Agilent Technologies o Waters). En algunas realizaciones, se usa la HPLC para determinar si una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, o una pluralidad de porciones de PGDBP cumple un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de porción o de mezcla. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además, en respuesta a la(s) cantidad(es) de entidades de aminoácido de grado farmacéutico presente(s) o para la determinación, seleccionar y/o ejecutar una etapa, por ejemplo, seleccionar y usar una técnica de combinación o mezclado o condición de combinación o finalizar combinación, mezcla o condición de combinación.

En algunas realizaciones, las muestras adquiridas de un punto de muestreo de una combinación o preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) o porciones de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) se pueden analizar usando la espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS). La LC-MS comprende separar los componentes de una solución usando una etapa cromatográfica y luego analizar los componentes usando espectrometría de masas para identificar y cuantificar la cantidad del componente que está presente. Muchas técnicas y configuraciones de equipos para LC-MS están disponibles en la técnica, incluidas técnicas y configuraciones de equipos adecuadas para la detección y cuantificación de las cantidades de entidades de aminoácido de grado farmacéutico presentes en una combinación, preparación mezclada en seco o PGDBP descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la LC-MS se usa para determinar la identidad y/o las cantidades de entidades de aminoácido de grado farmacéutico presentes en un punto de muestreo o en una porción. En algunas realizaciones, la LC-MS se usa para determinar si una preparación mezclada en seco cumple un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la porción o de la mezcla. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además, en respuesta a la(s) cantidad(es) de entidades de aminoácido de grado farmacéutico presente(s) seleccionar y/o ejecutar una etapa, por ejemplo, seleccionar y usar una técnica de combinación o mezclado o condición de combinación o finalizar combinación, mezcla o condición de combinación.

En algunas realizaciones, acceder a un punto de muestreo no comprende retirar la preparación mezclada en seco en el punto de muestreo. En algunas realizaciones, acceder a un punto de muestreo comprende analizar directamente la combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por

ejemplo, PGDBP, en el punto de muestreo, por ejemplo, usando una espectroscopía de NIR. La espectroscopia de NIR se puede utilizar para analizar una muestra de la preparación mezclada en seco durante el mezclado o combinado, por ejemplo, mientras se mantiene continuamente la condición de mezclado. En algunas realizaciones, esto permite monitorizar una pluralidad de puntos de muestreo durante el transcurso del mezclado o combinado sin interrumpir el mezclado o combinado. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además, en respuesta a la(s) cantidad(es) de entidades de aminoácido de grado farmacéutico presente(s) en uno o más puntos de muestreo, seleccionar y/o ejecutar una etapa, por ejemplo, seleccionar y usar una técnica de combinación o mezclado o condición de combinación o finalizar combinación, mezcla o condición de combinación.

Estándares de referencia

Los métodos descritos en el presente documento producen preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, las PGDBP, que cumplen uno o más estándares de referencia. Los uno o más estándares de referencia pueden ser un estándar usado o promulgado por la industria farmacéutica o por agencias o entidades, por ejemplo, agencias o entidades gubernamentales o comerciales, que regulan la industria farmacéutica para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto están dentro de los intervalos aceptables para un medicamento, composición farmacéutica, tratamiento u otro agente terapéutico. Los uno o más estándares de referencia pueden ser un estándar usado o establecido por un fabricante de una combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP), por ejemplo, un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP, para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto están dentro de los intervalos aceptables para un suplemento, nutracéutico, medicamento, composición farmacéutica, tratamiento u otro agente terapéutico. Un parámetro de calidad del producto puede ser cualquier parámetro regulado por el fabricante, o por la industria farmacéutica o por las agencias o entidades, por ejemplo, agencias o entidades gubernamentales o comerciales, incluyendo pero sin limitación la composición; la uniformidad de la composición; la dosificación; la uniformidad de la dosificación; la presencia, ausencia y/o el nivel de contaminantes o impurezas; el nivel de esterilidad (por ejemplo, la presencia, ausencia y/o el nivel de microbios), color o morfología de la partícula (por ejemplo, tamaño o forma). Las agencias reguladoras gubernamentales ilustrativas incluyen: Federal Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Uniformidad de la composición

En algunas realizaciones, el estándar de referencia es la uniformidad de la composición. La uniformidad de la composición, en general, es un estándar de uniformidad. La uniformidad de la composición se puede clasificar en dos tipos de uniformidad diferentes pero relacionados: la uniformidad de la mezcla y la uniformidad de la porción (la uniformidad de la porción se usa de forma intercambiable con la uniformidad del contenido y la uniformidad de la dosificación en el presente documento). La uniformidad de la composición puede comprender uno o ambos tipos, dependiendo del uso y del

contexto. La uniformidad de la composición puede comprender un estándar de la homogeneidad de una combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP) en relación con uno o una pluralidad de componentes. En algunas realizaciones, una combinación que cumple un estándar de uniformidad de la composición lo hace con respecto a uno, dos, tres, cuatro o más (por ejemplo, todos) los componentes (por ejemplo, entidades de aminoácido de grado farmacéutico).

Uniformidad de la mezcla

La uniformidad de la mezcla se refiere al nivel de homogeneidad de la distribución de componentes en una combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla, se cumple cuando la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP) difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g de punto de muestreo). Las cantidades pueden ser valores arbitrarios, como en el caso de comparar valores de absorbancia con valores de absorbancia o en comparaciones estadísticas de curvas, por ejemplo, de espectros. En algunas realizaciones, adquirir un valor para la uniformidad de la mezcla comprende evaluar un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla, adquiriendo un valor para la cantidad de un componente en un primer punto de muestreo en la combinación y compararlo con el valor de referencia.

En algunas realizaciones, la NIR se usa para determinar si la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP) difiere en no más de una cantidad predeterminada de un segundo o más muestreos. Al usar la NIR, se puede adquirir el espectro infrarrojo cercano para un punto de muestreo y compararlo con el espectro infrarrojo cercano para un segundo o más muestreos (por ejemplo, un tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) o con el espectro infrarrojo cercano para una muestra conocida que cumple un estándar de referencia, por ejemplo, un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla. Si la comparación muestra que los espectros son lo suficientemente similares entre sí, se cumple un estándar para la uniformidad de la mezcla. La similitud de los espectros de NIR se pueden evaluar mediante la comparación del índice de conformidad de los puntos de muestreo. El índice de conformidad es un valor generado por los espectros de NIR obtenidos, y los ejemplos de índices de conformidad descritos no son un listado exhaustivo de todos los posibles índices de conformidad. El índice de conformidad puede ser la absorbancia a una longitud de onda o longitudes de onda particulares en el intervalo del infrarrojo cercano. El índice de conformidad puede ser la desviación estándar de la absorbancia a una longitud de onda o longitudes de onda particulares en el intervalo del infrarrojo cercano a una pluralidad de puntos de muestreo. La característica clave del índice de conformidad, cualquiera que sea el valor seleccionado, es que los índices de conformidad de los puntos de muestreo a los que se accede convergen (en el caso de absorbancia a una longitud de onda

particular) o se reducen (en el caso de desviación estándar) a medida que aumenta el tiempo de mezcla/combinado. Por ejemplo, el índice de conformidad se puede seleccionar para que sea una longitud de onda de X nm en el intervalo del infrarrojo cercano. La absorbancia a X nm se medirá a una pluralidad de puntos de muestreo en puntos temporales durante el mezclado. A medida que continúa la mezcla, la absorbancia a X nm en cada punto de muestreo se volverá más similar entre sí.

En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo o más punto de muestreo (por ejemplo, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) punto de muestreo en la combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP). El segundo punto de muestreo o punto de muestreo adicional (por ejemplo, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) puede ser una ubicación espacial diferente en la combinación, por ejemplo, las muestras se pueden recolectar de un conjunto de ubicaciones espaciales dispersas y predeterminadas, por ejemplo, un plan de muestreo estratificado con sitios predeterminados para muestrear, por ejemplo, para obtener muestras que representan una variedad de ubicaciones en el mezclador o mezclador.

En algunas realizaciones, el segundo punto de muestreo es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más minutos después del primer punto de muestreo. En algunas realizaciones, los múltiples puntos de muestreo separados en el tiempo se toman a lo largo del proceso de fabricación de la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP). En algunas realizaciones, los puntos de muestreo separados en el tiempo están en intervalos a lo largo del proceso de fabricación de la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP), por ejemplo, cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 minutos. En algunas realizaciones, los múltiples puntos de muestreo se comparan entre sí (por ejemplo, los puntos de muestreo más recientes se comparan entre sí).

En algunas realizaciones, se cumple un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la mezcla, cuando la cantidad del componente en un primer punto de muestreo difiere del valor de referencia, por ejemplo, la cantidad del componente en un segundo o más puntos de muestreo (por ejemplo, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) en menos de o igual al 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o el 10 %, por ejemplo, el 10 %. En algunas realizaciones, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en un primer muestreo difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente en un segundo o más punto de muestreo (por ejemplo, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo). En algunas realizaciones, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en un primer muestreo difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en la combinación (por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP). En algunas realizaciones, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en el punto de muestreo más reciente difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en el siguiente punto de muestreo más reciente. Los valores para la cantidad de un componente presente en un punto de muestreo pueden comprender espectros de NIR. Las comparaciones de los valores para la cantidad de un componente presente en un primer, segundo o

más puntos de muestreo pueden comprender la comparación de espectros de NIR, por ejemplo, espectros de NIR que se solapan o la comparación de índices de conformidad del primer, segundo o más puntos de muestreo. La uniformidad de la mezcla se puede cumplir cuando los espectros de NIR, por ejemplo, los índices de conformidad, alcanzan un umbral de similitud o se solapan.

5 **Uniformidad de porción**

La uniformidad de porción se refiere a la homogeneidad de porciones de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, con respecto a las cantidades de componentes (por ejemplo, entidades de aminoácido de grado farmacéutico). En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la división de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) en una pluralidad de porciones. En algunas realizaciones, un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de porción, se cumple cuando la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en una primera porción difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g de punto de muestreo). En algunas realizaciones, la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en una primera, segunda o más porciones (por ejemplo, una tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima porción) se determina usando la HPLC.

En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente en una segunda porción. En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad (o las cantidades) del componente en una pluralidad de porciones, por ejemplo, una pluralidad de porciones de prueba (por ejemplo, la primera porción se compara con una pluralidad de porciones de prueba). En una realización, el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del componente en la pluralidad de porciones de prueba.

En algunas realizaciones, un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de porción, se cumple cuando las cantidades de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácido de grado farmacéutico) en una pluralidad de porciones de prueba difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g de punto de muestreo). En algunas realizaciones, el valor de referencia es el promedio o la mediana de la cantidad del componente en la pluralidad de porciones de prueba.

En algunas realizaciones, el valor de referencia es la cantidad del componente en la combinación (por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP). Por ejemplo, el valor de referencia puede ser el peso total/peso del componente presente en la combinación total. En algunas realizaciones, la evaluación de si se cumple un estándar de uniformidad de la composición comprende comparar una cantidad relativa de un componente en un primer punto de muestreo (por ejemplo, X g del componente en Y g de punto de muestreo) con la cantidad relativa del componente en la combinación (por ejemplo, W g del componente en Z g de la combinación total); en otras palabras, evaluar el estándar de uniformidad de la composición puede comprender comparar X/Y con W/Z .

En una realización, al menos el X % de las porciones de la pluralidad de porciones de la preparación mezclada en seco (por ejemplo, la PGDBP) son porciones de prueba, en donde X es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50. En algunas realizaciones, no más del X % de las porciones de la pluralidad de porciones de la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) son porciones de prueba en donde X es 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1. En una realización, las porciones de prueba son porciones comparadas con un valor de referencia, por ejemplo, entre sí o la cantidad de un componente presente en la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) para determinar si se ha cumplido un estándar de referencia (por ejemplo, para la uniformidad de la composición, por ejemplo, uniformidad de la porción). En algunas realizaciones, se cumple un estándar de uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la porción, cuando la cantidad de un componente presente en al menos el X % de las porciones de prueba difiere de un valor de referencia en no más del 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o del 10 % en donde X es el 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 99 o el 100 %, y en donde el valor de referencia se selecciona de la cantidad promedio del componente presente en las porciones de prueba, la cantidad mediana del componente presente en las porciones de prueba o la cantidad del componente presente en la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP).

En algunas realizaciones, las porciones de la preparación mezclada en seco (por ejemplo, PGDBP) pueden ser saquitos tubulares u otras formas de dosificación unitaria.

Nivel de contaminación

En algunas realizaciones, el estándar de referencia es el nivel de contaminación. Cuando se combinan las materias primas, por ejemplo, las entidades de aminoácido de grado farmacéutico y/o los excipientes, en una combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, los contaminantes pueden estar presentes en la combinación. Una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, cumple un estándar para un nivel de contaminación cuando la combinación no comprende sustancialmente (por ejemplo, comprende menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.15, 0.1, 0.05, 0.01, o el 0.001 % (p/p) de) un contaminante. En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende menos del 0.15 % (p/p) de un contaminante. En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende menos del 0.05 % (p/p) de un contaminante. En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende un menor nivel de un contaminante que el nivel permisible en los alimentos (por ejemplo, tal como se define por las organizaciones reguladoras apropiadas conocidas en la materia). En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, descrita en un método en el presente documento no comprende un contaminante. Los contaminantes incluyen cualquier sustancia que no está deliberadamente presente en la combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP (por ejemplo, entidades de aminoácido de grado farmacéutico y excipientes, por ejemplo, componentes de administración oral, están deliberadamente presentes) o cualquier sustancia que tiene un efecto negativo no intencionado

sobre un parámetro de calidad de un producto de la PGDBP o la pluralidad de porciones de la PGDBP (por ejemplo, efectos secundarios en un sujeto, potencia reducida, estabilidad/vida útil reducida, decoloración, olor, mal sabor, mala textura/sensación al paladar, o una elevada segregación de los componentes de la PGDBP). En algunas realizaciones, los contaminantes incluyen microbios, endotoxinas, metales (por ejemplo, metales pesados), disolventes residuales, impurezas de materias primas, extraíbles y/o lixiviables. En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende un nivel de contaminante (por ejemplo, no comprende sustancialmente un contaminante) que cumple con un estándar de referencia, por ejemplo, un estándar promulgado por una agencia conocida por los expertos en la materia o descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, una combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende un nivel de contaminante (por ejemplo, no comprende sustancialmente un contaminante) que cumple con un estándar de la ICH, por ejemplo, las Impurezas Q3A de la ICH en el estándar de Nuevas sustancias farmacológicas.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en un punto de muestreo en uno o ambos de la combinación o la PGDBP. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en cada uno de una pluralidad de puntos en uno o ambos de la combinación o la PGDBP o en una porción de prueba (por ejemplo, de la combinación o la PGDBP). En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en una porción, por ejemplo, una porción de prueba de la pluralidad de porciones. En algunas realizaciones, en respuesta al valor del nivel del contaminante, por ejemplo, y para determinar que se cumple un estándar para el nivel de contaminación, los métodos descritos en el presente documento comprenden además seleccionar y ejecutar una etapa de procesamiento posterior, por ejemplo, dividiendo la PGDBP en porciones (por ejemplo, porcionamiento) y llenado-acabado (por ejemplo, formulación (por ejemplo, con excipientes), envasado y etiquetado) y distribución. En algunas realizaciones, en respuesta al valor del nivel del contaminante, por ejemplo, y para determinar que no se cumple un estándar para el nivel de contaminación, los métodos descritos en el presente documento comprenden además seleccionar y ejecutar una etapa de procesamiento posterior diferente, por ejemplo, purificación y/o retirada del contaminante o eliminación de la porción, pluralidad de porciones o PGDBP.

Formulaciones

Las preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación se pueden formular en una forma adecuada para uso oral. Por ejemplo, las PGDBP se pueden formular en forma seca como un polvo, por ejemplo, en un sobre, vial, saquito tubular, comprimido, pastilla, cápsulas duras o blandas, o polvo o gránulos dispersables. En otras realizaciones, las PGDBP se pueden formular en forma líquida, por ejemplo, tal como una suspensión, emulsión, jarabe, paquete de gel o elixir acuoso u oleoso. En algunas realizaciones, la PGDBP formulada en forma seca se puede disolver en un disolvente apropiado para proporcionar la PGDBP formulada en forma líquida. En la misma realización, la

PGDBP puede ir acompañada de instrucciones para añadir la PGDBP seca al líquido. Las preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación se pueden formular en una forma adecuada para la administración entérica (por ejemplo, mediante alimentación por sonda).

5 Las preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, las PGDBP, de la presente divulgación, se pueden formular como una composición dietética, por ejemplo, elegida de un alimento médico, un alimento funcional, un suplemento o un nutraceutico. La preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, puede ser para su uso como composición dietética, por ejemplo, elegida de un alimento médico, un alimento funcional, un suplemento o un nutraceutico. En algunas realizaciones, la composición dietética es para su uso en un método que comprende administrar la composición a un sujeto. En 10 algunas realizaciones, la PGDBP puede ir acompañada de instrucciones para añadir la PGDBP seca o líquida a los alimentos para proporcionar una composición dietética, por ejemplo, elegida de un alimento médico, un alimento funcional, un suplemento o un nutraceutico.

En algunas realizaciones, las preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, formuladas de cualquier manera descrita en el presente documento se pueden proporcionar además 15 como una dosis unitaria, por ejemplo, una dosis unitaria que comprende una cantidad eficaz de PGDBP para tratar una o más afecciones en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano o un paciente humano). En algunas realizaciones, la dosis unitaria se utiliza en un método para tratar una afección o síntoma de una afección. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además identificar a un sujeto con una afección y/o administrar una dosis unitaria de una preparación 20 mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, por ejemplo, una PGDBP descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la afección o síntoma se selecciona de: función muscular disminuida debido al envejecimiento, lesión, atrofia, infección o enfermedad; atrofia muscular; sarcopenia, por ejemplo, sarcopenia cirrótica; deterioro muscular; desgaste muscular; caquexia; miopatía inducida por fármacos; distrofia muscular; miopenia; lesión cerebral traumática (TBI); encefalopatía traumática crónica; 25 disminución de la señalización neuronal; aumento de la inflamación del tejido cerebral; aumento de la respuesta microglial a señales proinflamatorias; disminución del flujo iónico; disminución de la función mitocondrial; anaplerosis del ciclo de TCA; aumento de la disfunción sináptica; disminución del metabolismo de las grasas; apoptosis de hepatocitos; hinchamiento de hepatocitos; inflamación del tejido adiposo; inflamación del tejido hepático; fibrosis; daño hepático; tolerancia a la glucosa; estrés oxidativo; 30 enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD); NAFLD pediátrica; esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH); fibrosis; inmovilización; desnutrición; ayuno; envejecimiento; autofagia; síntesis de proteínas reducida; resistencia anabólica; integridad de la unión; resistencia a la insulina; disminución de la biogénesis mitocondrial; disminución de la miogénesis o del crecimiento de miotubos; enfermedad hepática en etapa terminal (ESLD); insuficiencia hepática; hiperamonemia; toxicidad por amoniac; 35 disminución de la síntesis de urea; pérdida muscular; ascitis; debilidad; encefalopatía hepática; coagulopatía; o un déficit energético.

En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, cumple un estándar de esterilidad, por ejemplo, un estándar de referencia para esterilidad. En algunas realizaciones,

el estándar de esterilidad es más estéril que el estándar de esterilidad para alimentos. En algunas realizaciones, el estándar de esterilidad es menos estéril que el estándar de esterilidad requerido para la administración parenteral.

Excipientes

5 Las combinaciones, por ejemplo, preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación se pueden combinar o formular con uno o más excipientes. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen un agente tamponador, un conservante, un estabilizante, un aglutinante, un agente de compactación, un lubricante, un potenciador de la dispersión y un agente de desintegración. Se pueden encontrar más ejemplos de excipientes en la Lista de avisos generalmente
10 considerados seguros (GRAS) de la Administración Federal de Medicamentos. En algunas realizaciones, las combinaciones, por ejemplo, preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación comprenden un excipiente (por ejemplo, componente de administración oral) de la Lista de avisos GRAS de la FDA. En algunas realizaciones, los excipientes para uso en los métodos, las PGDBP, las pluralidades de porciones de PGDBP o las formas de dosificación descritas en el presente documento
15 cumplen con las Secciones 201 (s) y 409 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de EE.UU. (Ley FD&C).

En algunas realizaciones, el excipiente comprende un agente tamponador. Los ejemplos no limitantes de agentes tamponadores adecuados incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio, carbonato de calcio y bicarbonato de calcio.

20 En algunas realizaciones, el excipiente comprende un conservante. Los ejemplos no limitantes de conservantes adecuados incluyen antioxidantes, tales como alfa-tocoferol y ascorbato, y antimicrobianos, tales como parabenos, clorobutanol y fenol.

En algunas realizaciones, la combinación, por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, comprende un aglutinante como excipiente. Los ejemplos no limitantes de
25 aglutinantes adecuados incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona, alcoholes de polivinilo, alcohol de ácido graso de C12-C18, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la combinación, por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por
30 ejemplo, la PGDBP, comprende un lubricante como excipiente. Los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, aceites vegetales hidrogenados, sterotex, monoestearato de polioxietileno, talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y aceite mineral ligero.

En algunas realizaciones, la combinación, por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por
35 ejemplo, la PGDBP, comprende un potenciador de la dispersión como excipiente. Los ejemplos no limitantes de dispersantes adecuados incluyen almidón, ácido algínico, polivinilpirrolidonas, goma guar, caolín, goma de xantano, bentonita, celulosa de madera purificada, almidón glicolato de sodio, silicato isoamorro y tensioactivos emulsionantes de alto HLB.

En algunas realizaciones, la combinación, por ejemplo, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, comprende un desintegrante como excipiente. En algunas realizaciones, el desintegrante es un desintegrante no efervescente. Los ejemplos no limitantes de desintegrantes no efervescentes incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado y modificado de los mismos, edulcorantes, arcillas tales como bentonita, celulosa microcristalina, alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas tales como agar, guar, algarroba, karaya, pectina y tragacanto. En algunas realizaciones, el desintegrante es un desintegrante efervescente. Los ejemplos no limitantes de desintegrantes efervescentes adecuados incluyen bicarbonato de sodio en combinación con ácido cítrico y bicarbonato de sodio en combinación con ácido tartárico.

En algunas realizaciones, el excipiente comprende un componente de administración oral, por ejemplo, un saborizante, un agente que cubre el sabor amargo, un agente aromatizante, un edulcorante y un agente colorante.

Componentes de la administración oral

Las combinaciones, por ejemplo, preparaciones mezcladas en seco, por ejemplo, PGDBP, de la presente divulgación pueden comprender uno o más componentes de administración oral. Los componentes de administración oral son componentes que mejoran o modifican un parámetro de una combinación que es importante para una administración oral eficaz (por ejemplo, una calidad de administración oral (por ejemplo, sabor, aroma, textura, sensación al paladar, color, etc.). Los ejemplos no limitantes de componentes de administración oral adecuados incluyen un saborizante, un agente que cubre el sabor amargo, aromatizantes, un edulcorante, un agente enmascarador de olores, un agente humectante, un agente estabilizante/espesante y un agente colorante.

En algunas realizaciones, el componente de administración oral comprende un aromatizante. Los aromatizantes se pueden elegir de aceites aromatizantes sintéticos y aromáticos aromatizantes; aceites naturales; extractos de plantas, hojas, flores y frutos; y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el aromatizante se selecciona de aceites de canela; aceite de gaulteria; aceites de menta; aceite de trébol; aceite de heno; aceite de anís; eucalipto; vainilla; aceite de cítricos como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo; y esencias de frutas que incluyen manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque.

En algunas realizaciones, el componente de administración oral comprende un edulcorante. Los ejemplos no limitantes de edulcorantes adecuados incluyen glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y mezclas de los mismos (cuando no se usa como un vehículo); sacarina y sus diversas sales tales como la sal de sodio; edulcorantes dipéptidos tales como aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; Stevia rebaudiana (estevisido); derivados de cloro de sacarosa tales como sucralosa; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, en particular, la sal de potasio (acesulfamo-K) y sales de sodio y calcio de la misma.

En algunas realizaciones, el componente de administración oral comprende un agente colorante. Los ejemplos no limitantes de agente de color adecuados incluyen colores de alimentos, fármacos y

cosméticos (FD&C), colores de fármacos y cosméticos (D&C) y colores de fármaco externo y cosméticos (Ext. D&C). Los agentes colorantes se pueden usar como tintes o sus correspondientes lacas.

En algunas realizaciones, el componente de administración oral comprende un agente modificador del sabor amargo. El agente modificador del sabor amargo puede reducir el sabor amargo o el sabor amargo percibido de la PGDBP. En algunas realizaciones, el agente modificador del sabor amargo es un agente que cubre el sabor amargo, por ejemplo, que aumenta un sabor no amargo de modo que el sabor percibido sea menos amargo. Los agentes que cubren el sabor amargo incluyen sabores, ácidos, edulcorantes y sales. Ejemplos de agentes modificadores del sabor amargo, por ejemplo, agentes que cubren el sabor amargo, incluyen fenchona, borneol o isoborneol, mentol y aspartamo.

Los componentes de administración oral particulares pueden incluir uno o más de ácido cítrico, lecitina (por ejemplo, Alcolec F100), edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, sucralosa micronizada NF, acesulfamo potasio (por ejemplo, Ace-K)), un potenciador de la dispersión (por ejemplo, goma de xantano (por ejemplo, Ticaxan Rapid-3)), aromatizantes (por ejemplo, natillas de vainilla n.º 4306, naranja natural WONF n.º 1326, lima 865.0032U y limón 862.2169U), un agente enmascarador del sabor amargo (por ejemplo, 936.2160U), y colorantes naturales o artificiales (por ejemplo, FD&C Amarillo 6). En algunas realizaciones, el componente de administración oral comprende lecitina. En otras realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, no comprende lecitina, por ejemplo, está sustancialmente libre de lecitina.

Evaluación de la formulación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además evaluar la calidad de la administración oral de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. Las cualidades de administración oral incluyen, pero no se limitan a, sabor, gusto, regusto, aroma, textura, sensación al paladar y color. Tal como se usa en el presente documento, el sabor como cualidad comprende el gusto y el aroma. En algunas realizaciones, el sabor como cualidad comprende además la textura y/o la sensación al paladar. El sabor es una característica compuesta que describe las sensaciones asociadas con una sustancia en la boca de un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además evaluar un sabor de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, se evalúa el sabor general de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, se evalúan aspectos particulares del sabor (por ejemplo, sabor amargo, sabor dulce, acidez, salinidad, sabor, notas metálicas o quemaduras químicas). Tal como se usa en el presente documento, el gusto como una cualidad comprende las sensaciones asociadas con una sustancia tal como la experimenta puramente la lengua/cavidad oral, por ejemplo, en ausencia de contribución olfativa/retronasal al olfato. El gusto posterior comprende las sensaciones asociadas con una sustancia tal como las experimenta puramente la lengua/cavidad oral después de que la sustancia se haya eliminado sustancialmente (por ejemplo, al tragar) de la boca. Tal como se usa en el presente documento, el aroma como una cualidad comprende las sensaciones asociadas con una sustancia tal como se experimenta a través del olfato, por ejemplo, incluyendo el

olfato retronasal. Tal como se usa en el presente documento, la textura como una cualidad comprende una propiedad de una sustancia (por ejemplo, combinación, por ejemplo, preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, por ejemplo, una formulación de una PGDBP descrita en el presente documento) que describe su granularidad y consistencia. Por ejemplo, una sustancia puede tener una textura desmenuzable, dura, viscosa, grumosa, etc. En algunas realizaciones, la textura se aplica típicamente a sólidos, por ejemplo, polvos o alimentos. Tal como se usa en el presente documento, la sensación al paladar como una cualidad comprende las sensaciones del tacto asociadas con una sustancia tal como las experimenta la boca.

En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se evalúa en forma seca, por ejemplo, como un polvo. En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se evalúa en forma líquida, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleosa, emulsión, jarabe, paquete de gel o elixir. En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se evalúa en forma de una composición dietética, por ejemplo, elegida de un alimento médico, un alimento funcional, un suplemento o un nutracéutico.

Los expertos en la técnica conocen muchos métodos para evaluar las cualidades de la administración oral y se pueden usar para evaluar las cualidades de la administración oral en los métodos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, evaluar la calidad de la administración oral comprende evaluar el sabor, por ejemplo, el gusto y/o el aroma, de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, evaluar el sabor comprende evaluar una, dos, tres, cuatro o todas del nivel de sabor amargo, sabor dulce, acidez, salinidad, sabor umami, sabor salado, notas metálicas o quemadura química de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. El sabor amargo se puede evaluar mediante una prueba de preferencia animal, evaluación sensorial humana (por ejemplo, un grupo de catadores humanos que evalúan una serie de sustancias, por ejemplo, puntuándolas en relación con la PGDBP), mediante medición electrónica de la lengua, mediante métodos predictivos por simulación informática (utilizando un programa informático o bases de datos de búsqueda que, basándose en las características estructurales/químicas de los componentes de la PGDBP, predice el sabor amargo de la PGDBP), u otros métodos conocidos en la técnica.

Los excipientes, por ejemplo, los componentes de administración oral, pueden modificar las cualidades de administración oral de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además, en respuesta a una evaluación de la calidad de la administración oral, la adición o la adición adicional de un excipiente, por ejemplo, un componente de administración oral. En algunas realizaciones, el excipiente, por ejemplo, el componente de administración oral, añade o añade adicionalmente enmascaradores o disminuye el sabor amargo de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

Tabla 14. Componentes de administración oral ilustrativos

INGREDIENTE	GRADO	FUNCIÓN
Ácido cítrico	USP	pH, Sabor

5	Ace-K	NF	Edulcorante (aparición rápida)
	Sucralosa	NF	Edulcorante (aparición lenta)
	Lecitina*	FCC	Agente humectante
	Goma de xantano	FCC	Estabilizante/Espesante
	Natillas de vainilla (Art)	GRAS	Aroma
10	Naranja (Nat+WONF)	GRAS	1 ^{er} sabor
	Lima (Nat + WONF)	GRAS	2 ^o sabor
	Limón (Nat + Art)	GRAS	2 ^o sabor
	Modificador del sabor	GRAS	Enmascarador de sabor amargo
	FD&C Amarillo N.º 6	USP	Color

Regímenes de dosificación

En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se carga en una dosis unitaria de entre aproximadamente 4 g y aproximadamente 80 g de aminoácidos totales (por ejemplo, por día). En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 5 g a aproximadamente 15 g, de aproximadamente 10 g a aproximadamente 20 g, de aproximadamente 20 g a aproximadamente 40 g, o de aproximadamente 30 g a aproximadamente 50 g de aminoácidos totales. En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 5 g a aproximadamente 15 g (por ejemplo, aproximadamente 6 g de aminoácidos totales). En una realización, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria que comprende aproximadamente 18 g de aminoácidos totales. En una realización, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 23 g de aminoácidos totales. En una realización, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 48 g de aminoácidos totales. En una realización, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 68 g de aminoácidos totales se administra por día. En una realización, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 72 g de aminoácidos totales. En algunas realizaciones, la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, se llena en una dosis unitaria de aproximadamente 15 g a aproximadamente 40 g (por ejemplo, aproximadamente 24 g de aminoácidos totales).

Procesamiento posterior

Los métodos de la presente divulgación pueden comprender etapas de procesamiento posterior, que incluyen pasar la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, a uno o más envases diferentes, dividir la PGDBP en porciones (por ejemplo, porcionamiento), llenado-acabado (por ejemplo, formulación (por ejemplo, con excipientes), envasado y etiquetado), distribución, almacenamiento y comercialización.

En general, las etapas de procesamiento posterior para su uso en los métodos descritos en el presente documento garantizan que la PGDBP o partes de la misma (por ejemplo, formas de dosificación) cumplan un estándar de referencia, por ejemplo, uniformidad de composición, después de

que se complete la etapa de procesamiento posterior. En algunas realizaciones, una pluralidad de porciones de una PGDBP que han sido finalizadas mediante etapas de procesamiento posterior cumplen un estándar de referencia, por ejemplo, el mismo estándar de referencia que cumple la PGDBP. En las mismas realizaciones, al menos el 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 99 o el 100% de la pluralidad de porciones finalizadas cumplen el estándar de referencia. En algunas realizaciones, la PGDBP producida por un método descrito en el presente documento es suficiente para que una pluralidad de porciones finalizadas cumplan con un estándar de referencia, por ejemplo, el mismo estándar de referencia que cumple la PGDBP. En las mismas realizaciones, al menos el 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 99 o el 100% de la pluralidad de porciones finalizadas cumplen el estándar de referencia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de las invenciones, pero no pretenden y no deberían interpretarse como limitantes de su alcance en ningún caso.

Ejemplo 1. Un método para producir y evaluar las PGDBP

La FIG. 1 representa un método ilustrativo para producir una pluralidad de formas de dosificación de una PGDBP. El método comienza con el desarrollo del método analítico. Las materias primas (RM, por sus siglas en inglés) se buscan por cualidades como pureza, propiedades físico-químicas y tamaño de partículas. Los proveedores que proporcionan RM adecuadas, por ejemplo, de grado farmacéutico, proporcionan cada aminoácido (AA) necesario (por ejemplo, AA_a, AA_b,...AA_z) y cada excipiente (Ex) necesario (por ejemplo, Ex_a, Ex_b,...Ex_z). Las RM se combinan mediante mezclado, por ejemplo, una condición de mezclado; en este ejemplo, las RM se combinan a temperatura ambiente (TA), a humedad ambiente (% de HA), en un mezclador de cinta Ross y con una velocidad de rotación del mezclador de 40 RPM. En diversos puntos temporales (T₀, T₁... T_n), la combinación se evalúa para determinar si ha cumplido con un estándar de referencia, aquí la uniformidad de la composición (por ejemplo, homogeneidad) utilizando espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR). Cuando se determina que la combinación (ahora una PGDBP) cumple con el estándar, la PGDBP se descarga en un envase a granel y se almacena tal cual (por ejemplo, como sustancia farmacéutica) o se procesa para llenado y acabado en formas de dosificación finales, por ejemplo, producto farmacéutico, por ejemplo, saquitos tubulares. Las muestras de productos farmacéuticos seleccionadas se evalúan para la uniformidad de porción mediante HPLC, en condiciones para evaluar la estabilidad acelerada, y si cumplen con los estándares de referencia para cada uno, se pueden evaluar para varias propiedades del producto farmacéutico o se certifican y se distribuyen para su uso.

Ejemplo 2. Monitorización de la homogeneidad en tiempo real con NIR

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) se puede utilizar para monitorizar la mezcla en tiempo real. El NIR comprende espectroscopía en el intervalo de 780-2500 nm y tiene la ventaja de que se puede realizar en tiempo real mientras continúa el mezclado, es una evaluación rápida y no destructiva, se puede usar con tamaños de muestra pequeños y preparación de muestras muy pequeñas. El NIR detecta vibraciones de enlaces armónicos y combinados en compuestos que contienen enlaces CH, OH o NH, incluidos los aminoácidos. Debido a los modos de sobretono y combinación y al gran

número de posibles vibraciones, los espectros de NIR son muy complejos y consisten en muchos picos superpuestos (denominados "multicolinealidad"), que dan como resultado bandas anchas. Esto hace que sea difícil interpretar los espectros de NIR visualmente, asignar características específicas a componentes químicos específicos o extraer información contenida en los espectros fácilmente. Sin embargo, la dependencia de los espectros de NIR de una serie de variables no interfiere con el uso de los espectros para determinar la homogeneidad. A medida que una combinación de aminoácidos sometidos a mezclado se acerca a la homogeneidad, los espectros de NIR de las muestras tomadas en varias ubicaciones en el mezclador comenzarán a parecer más similares, hasta que finalmente se superpondrán esencialmente cuando se alcance la homogeneidad (FIG. 2). El cambio en los espectros de NIR se puede representar de varias formas. Se pueden controlar una o varias longitudes de onda individuales en el intervalo del infrarrojo cercano para determinar la absorbancia o la transmisión, o se puede usar la desviación estándar de la absorbancia o transmisión promedio (de las muestras de diferentes ubicaciones). Cualquier parámetro de NIR que convergerá a medida que se logre la homogeneidad puede funcionar como un índice de conformidad, que representa el progreso hacia un estándar de uniformidad de la mezcla.

Las FIG. 3A-3G muestran este proceso para una combinación ilustrativa de entidades de aminoácido. Una combinación de la fórmula de la FIG. 3A se combinó (de acuerdo con las etapas de la FIG. 3B) en un mezclador de cintas y se mezcló. Se tomaron muestras a los 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 minutos después del comienzo del mezclado desde las posiciones del mezclador indicadas en la FIG. 3C: parte superior izquierda, parte superior central, parte superior derecha, parte inferior izquierda, parte inferior central y parte inferior derecha. A simple vista, los componentes antes del mezclado (FIG. 3D) están separados y no mezclados, como se ve por las distintas regiones de color separadas en la combinación. Una comparación visual de las muestras tomadas en el tiempo 0 (FIG. 3E) con las muestras tomadas a los 40 minutos de mezcla (FIG. 3F) muestra que las muestras en el tiempo 0 son colores diferentes entre sí, indicativo de una distribución heterogénea de los componentes de la combinación, mientras que las muestras después de 40 minutos de mezclado son esencialmente del mismo color, indicativo de una distribución sustancialmente homogénea. Los índices de conformidad (basados en la absorbancia a una sola longitud de onda en el intervalo del infrarrojo cercano) de muestras de varias ubicaciones en el mezclador proceden esencialmente hacia la convergencia después de 40 minutos de mezclado (FIG. 3G), lo que demuestra que se ha logrado la uniformidad de la mezcla.

Ejemplo 3. Evaluación de la uniformidad del contenido

Además de la uniformidad de la mezcla, es importante establecer que el contenido de cada forma de dosificación de la PGDBP dividida comprende la cantidad esperada de Resto Activo (la cantidad esperada de entidades de aminoácido). La identidad y la cantidad de aminoácidos presentes en una muestra de PGDBP se pueden evaluar usando HPLC. Los aminoácidos se pueden derivatizar utilizando restos detectables que alteran 1) las propiedades de elución del aminoácido, lo que facilita la separación de una mezcla, y 2) las propiedades fluorescentes o cromáticas, lo que hace que el aminoácido derivatizado sea más fácil de detectar mediante espectroscopía de absorbancia visual o por

fluorescencia. En la FIG. 4, los aminoácidos derivatizados con OPA de una combinación de entidades de aminoácido se analizan mediante HPLC y se identifican picos distintos para cada aminoácido derivatizado. Integrando debajo de los picos, se determinó la cantidad de aminoácido presente en la muestra (por ejemplo, en la forma de dosificación, por ejemplo, saquitos tubulares).

Se elaboró un protocolo para determinar si la cantidad de aminoácidos en los saquitos tubulares producidos a partir de la sustancia farmacéutica (una PGDBP ilustrativa) al comienzo de la descarga es la misma que la cantidad de aminoácidos en los saquitos tubulares producidos a partir de la sustancia farmacéutica al final de la descarga. (FIG. 5). Se produce un lote de ~ 1000 saquitos tubulares (ST) de sustancia farmacológica a granel, y el primer valor de ~ 300 ST se designa al comienzo (C), el segundo valor de ~ 300 ST se designa como la mitad (M) y el último valor de ~ 300 ST se designa al final (F). 40 ST se seleccionan al azar de C, M y F, y luego 10 se seleccionan al azar de cada uno de C 40, M 40 y F 40. Estos últimos 30 se clasifican aleatoriamente en tres conjuntos de diez, por ejemplo, como se muestra, y luego se realiza el análisis por HPLC del contenido de aminoácidos como en la FIG. 4, superponiendo los cromatogramas. Los cromatogramas del Conjunto 1, Conjunto 2 y Conjunto 3 (FIG. 5) son, visualmente, esencialmente idénticos, lo que indica que no hay una diferencia significativa entre el contenido de aminoácidos de las dosis producidas al comienzo de la descarga en comparación con las dosis producidas al final de la descarga, consistente con lograr la uniformidad de contenido en un solo lote de fabricación. La FIG. 7A cuantifica y muestra aún más estos datos, sin mostrar diferencias significativas entre las cantidades de glutamina, arginina-HCl, valina, isoleucina y leucina entre las etapas de descarga. Los datos de cada conjunto de diez muestras se analizaron adicionalmente mediante los métodos estadísticos de la sección 905 de la Farmacopea de EE.UU., que enumera métodos para evaluar y asegurar la uniformidad del contenido entre dosis (FIG. 6). En estos métodos, un valor de aceptación final (puntuación L) de menos de 15 indica uniformidad de contenido (es decir, variación dentro de niveles aceptables entre dosis). La glutamina, arginina-HCl, valina, isoleucina y leucina tenían puntuaciones L por debajo de 15, lo que indica que los conjuntos cumplen con el estándar USP de uniformidad de contenido.

Se analizó una PGDBP ilustrativa diferente para determinar la uniformidad del contenido en diferentes lotes de fabricación. Se analizaron muestras de 21 lotes de fabricación diferentes de PGDBP, producidos en el transcurso de un año, mediante los métodos de HPLC descritos anteriormente, y se cuantificó la cantidad promedio de cada aminoácido (FIG. 7B). Los datos muestran que el contenido promedio de aminoácidos para cada aminoácido estaba muy cerca de la cantidad especificada de aminoácidos agregados para la PGDBP, y el error estándar de la media para cada promedio determinado experimentalmente es menor que la variación del 10 % especificada por los estándares de la industria farmacéutica. Esto indica que el contenido de aminoácidos de las dosis de PGDBP es uniforme en todos los lotes de fabricación.

Ejemplo 4. Monitorización de la homogeneidad en tiempo real usando NIR - Combinaciones adicionales y mezclador de cinta

Las Figuras 8A, B, C representan el cambio en los espectros de NIR y los cromatogramas de HPLC durante el proceso de mezclado en cintas de una primera combinación ilustrativa adicional de entidades de aminoácido (la combinación ilustrativa de la Tabla 15). La Figura 8A muestra los cambios sucesivos y dependientes del tiempo en los espectros de NIR a medida que la combinación ilustrativa adicional se mezcla en el mezclador de cinta. En el punto de tiempo cero (que puede considerarse un estado no combinado), los espectros de NIR aparecen como un compuesto de múltiples componentes. A medida que avanzaba el tiempo de mezclado, los espectros de NIR combinados se colapsaron en un único espectro superpuesto. Este cambio en los espectros de NIR de los compuestos a lo largo del tiempo de mezclado indicó que se había logrado una uniformidad de mezcla.

La Fig. 8B muestra el cromatograma de HPLC de aminoácidos marcados con OPA tomados del estado sin mezclar (tiempo cero) de la combinación adicional ilustrativa de entidades de aminoácido de la Fig. 8A. La figura 8C muestra el solapamiento de cromatogramas de HPLC tomados de diez muestras aleatorias de la combinación ilustrativa adicional después de 20 minutos de mezclado en cintas. Los datos tomados en conjunto indican que la homogeneidad de la mezcla y la homogeneidad del contenido se habían producido después de un tiempo de proceso de 10-20 minutos.

La figura 9A muestra múltiples espectros de NIR de muestras tomadas durante el mezclado en la cinta de una segunda combinación ilustrativa adicional de entidades de aminoácido (la combinación ilustrativa de la Tabla 14) a intervalos de cinco minutos. El colapso de los espectros en puntos de tiempo tardíos a un único espectro representativo indica que la combinación se acerca a la uniformidad de la mezcla. Los histogramas de la Fig. 9B representan el promedio y sus errores estándar del promedio tomado de los cromatogramas de HPLC de diez saquitos tubulares independientes seleccionados al azar después de 25 minutos de mezclado. Los datos de recuperación se expresan como un porcentaje de contenido teórico. Los valores de recuperación de aminoácidos parecen ajustarse a los criterios de aceptación del 90-110 por ciento (línea de puntos). Los datos, en conjunto, indican que se ha alcanzado la uniformidad de la mezcla y del contenido.

La Fig 10A muestra el enfoque dependiente del tiempo para mezclar la uniformidad durante el procesamiento de una tercera combinación ilustrativa adicional de entidades de aminoácido (la combinación ilustrativa de la Tabla 16) usando un mezclador en V. Se tomaron muestras para generar espectros NIR cada cuatro minutos. El colapso de los espectros NIR en puntos de tiempo tardíos indica que la combinación ha logrado uniformidad de mezcla. La Fig 10B representa el promedio de cuatro saquitos tubulares independientes seleccionados al azar y los datos de recuperación de aminoácidos se expresan como un 90-110 por ciento del contenido teórico. Los datos, cuando se toman en conjunto, indican que se ha logrado la uniformidad de mezcla y contenido.

Estos experimentos demuestran que los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para lograr uniformidad de mezcla y contenido para combinaciones adicionales de entidades de

aminoácido y que una variedad de técnicas de combinación, incluida el mezclador de cinta y el mezclador en V, son adecuadas para lograr la uniformidad.

Si bien la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a una realización preferida y varias realizaciones alternativas, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Todas las referencias, patentes emitidas y solicitudes de patente citadas dentro del cuerpo de la presente memoria descriptiva, se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad, para todos los propósitos.