

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN PÉPTIDO

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente india Núm. de serie
201811025533, presentada el 9 de julio de 2018, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona generalmente con composiciones farmacéuticas que comprenden un péptido. En particular, la invención se relaciona con una composición que comprende un
adsorbato de un péptido en un vehículo.

Antecedentes de la presente invención

Muchos polipéptidos terapéuticos se formulan en solución acuosa porque son más activos en esta forma. Sin embargo, la mayoría de los polipéptidos no son particularmente estables en solución acuosa, de modo que las formulaciones suelen tener una vida media corta y requieren refrigeración. Aunque las soluciones acuosas de polipéptidos se pueden secar por liofilización, secado por aspersión u otros métodos, tales formulaciones secas también pueden ser inestables y tener una actividad reducida con respecto a una solución acuosa del polipéptido. Los mecanismos de descomposición típicos que ocurren tanto en solución acuosa como en formulaciones secas incluyen agregación y degradación oxidativa o hidrolítica. Por lo tanto, la mayoría de los polipéptidos terapéuticos, ya sea en solución acuosa o secos, se almacenan en condiciones de refrigeración debido a su estabilidad limitada.

La linaclotida es un tetradecapéptido que tiene la secuencia de aminoácidos Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr que activa el receptor de guanilato ciclasa-C (GC-C). La linaclotida, que se puede administrar vía oral, es útil para el tratamiento de trastornos y afecciones gastrointestinales, que incluye el síndrome del intestino irritable (SII) y estreñimiento crónico (EC). Las formulaciones que comprenden linaclotida son susceptibles de degradación, incluidas reacciones de degradación impulsadas por la humedad, tales como hidrólisis, oxidación, desamidación, isomerización y multimerización. La sensibilidad de los péptidos a la degradación debida al estrés oxidativo o hidrolítico actúa como una barrera para producir una formulación de fármaco estable.

Es bien conocido en la materia que la estabilización de proteínas y péptidos se puede lograr agregando sustancias que estabilizan la estructura de la proteína nativa mediante una hidratación preferencial de las proteínas (Ref.: T Arakawa y S. N. Timasheff. The stabilization of Proteins by Osmolytes. Biophys. J. vol. 47 p.p. 411-414. 1985).

W02007033427 describe que las proteínas y péptidos son susceptibles a la agregación y/o degradación química, incluida la degradación oxidativa o hidrolítica. A fin de mejorar la estabilización de los péptidos en las formas de dosificación farmacéuticas, se necesitan aditivos para la estabilización de los péptidos. Además, se utilizan pasos de secado adicionales como la liofilización o el secado por aspersión. Tales productos liofilizados o secados por aspersión son muy sensibles al contenido de humedad y pueden

necesitar medidas de protección adicionales y esos pasos adicionales de secado son muy costosos.

La patente estadounidense Núm. 20150005241 divulga que los péptidos a menudo son sensibles a la degradación, por ejemplo, debido al estrés oxidativo o hidrolítico. Tales formulaciones requieren la adición de estabilizadores como los iones de Ca^{2+} y la leucina para evitar la degradación hidrolítica y oxidativa del péptido a fin de lograr un medicamento estable. En una forma de realización, se prepara una solución de recubrimiento de linaclotida agregando estabilizadores como la leucina y el Ca^{2+} a la solución. Después del mezclado, la solución se asperja en pélets hechos de celulosa microcristalina (MCC). Si no se agregan estabilizadores, las impurezas, así como los multímeros del péptido aumentan sustancialmente.

Adicionalmente, WO/2016/024291 divulga el uso de acesulfamo para estabilizar la linaclotida.

El inconveniente de uso de esos estabilizadores es que pueden presentar una incompatibilidad potencial con ciertos péptidos. Además, el uso de estabilizadores puede causar efectos secundarios no deseados, como reacciones alérgicas. Además, puede haber incompatibilidades potenciales con antibióticos e iones inorgánicos como los iones de calcio.

WO2010019266 describe que la oxidación y la hidrólisis se producen de manera significativa si no se agregan estabilizadores a las formulaciones de linaclotida.

La formación de multímeros y/o impurezas reducen la cantidad del ingrediente farmacéutico activo necesario para permitir el efecto farmacodinámico requerido en la terapia respectiva. Otros estabilizadores como la trehalosa, que se describen en la literatura (Jai K. Kaushik y Rajiv Bhat. *J. Biol Chem.* Vol. 278, No. 29, Edición del 18 de julio, p. 26458-26465, 2003) se ensayaron en un intento de estabilizar el péptido de linaclotida, pero no se observó estabilización alguna.

Actualmente, no existen formulaciones de péptidos de linaclotida que se formulen sin estabilizadores adicionales.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, es necesario proporcionar composiciones estables de linaclotida que sean fáciles de preparar y que no requieran el uso de estabilizadores adicionales y similares.

Breve descripción de la invención

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys- Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde X es cualquier aminoácido.

En otro aspecto, se prevé un proceso para preparar la composición tal como se describe en el presente documento, que comprende los pasos de: (a) preparar una solución acuosa de un péptido; (b) combinar la solución acuosa del péptido con un vehículo; (c) secar la mezcla de péptido y vehículo a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación que comprende la composición como se describe en el presente documento.

En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar el estreñimiento crónico o el síndrome del

intestino irritable.

En otro aspecto adicional, se proporciona un método para tratar el estreñimiento crónico o el síndrome del intestino irritable que comprende administrar la composición como se describe en el presente documento o una forma de dosificación como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita.

En un aspecto, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente, en donde la composición además comprende un probiótico o un prebiótico o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición como se describe en el presente documento o una forma de dosificación como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita, en donde la composición o la forma de dosificación además comprende un probiótico o prebiótico o una mezcla de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La invención se entenderá mejor con referencia a la descripción detallada cuando se considera en conjunto con los ejemplos no limitantes y las figuras acompañantes, en las cuales:

La figura 1 muestra el perfil de disolución comparable al de la formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0 semanas.

La figura 2 muestra el perfil de disolución comparable al de la formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=4 semanas.

La figura 3 muestra una comparación del contenido de impurezas con una formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0, 4, 8, 14 y 26 semanas.

La figura 4 muestra una comparación del contenido de multímeros con una formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0, 4, 8, 14 y 26 semanas.

La figura 5 muestra una comparación del contenido de agua con una formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0, 4, 8, 14 y 26 semanas.

La figura 6 muestra una comparación de la recuperación declarada en la especificación con una formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0, 4, 8, 14 y 26 semanas.

La figura 7 muestra una comparación del perfil de disolución con una formulación de linaclotida comercialmente disponible en T=0 semanas.

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos un vehículo, en donde X es cualquier aminoácido.

En varias modalidades, el péptido Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr- Gly-Cys-Tyr puede ser linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El término “aminoácido” se refiere a aminoácidos naturales y no naturales, así como a aminoácidos como prolina, análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos de origen natural. En particular, el término “aminoácido” se refiere a aminoácidos α , β y δ naturales o sintéticos. La cadena principal del “aminoácido” se puede sustituir con uno o más grupos seleccionados de grupos halógeno, hidroxilo, guanido, heterocíclico. Por consiguiente, el término “aminoácido” incluye también dentro de su alcance glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, triptófano, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina e histidina, taurina, betaína, N-metilalanina y similares. Los aminoácidos codificados naturalmente incluyen los aminoácidos comunes (alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina) y la pirrolisina y selenocisteína menos comunes. Los aminoácidos codificados naturalmente incluyen variantes postraduccionales de los aminoácidos naturales tales como aminoácidos prenilados, aminoácidos isoprenilados, aminoácidos miristoilados, aminoácidos palmitoilados, aminoácidos glucosilados unidos a N, aminoácidos glucosilados unidos a O, aminoácidos fosforilados y aminoácidos acilados.

En ciertas modalidades, el aminoácido puede estar en la configuración L o la configuración D. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleucinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptofanilo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutaroilo, β -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo. En algunas modalidades, el aminoácido puede ser un aminoácido modificado.

Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Es decir, una descripción dirigida a un polipéptido se aplica igualmente a una descripción de un péptido como a una descripción de una proteína y viceversa. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos naturales, así como a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos es un aminoácido modificado.

En algunas modalidades, el péptido puede ser un derivado o variante de linaclotida. El término “derivado” o “variante” se refiere a una proteína que difiere de una proteína relacionada por sustituciones en secuencia de aminoácidos. Tales sustituciones pueden ser conservativas. Un técnico en la materia reconocerá que las sustituciones, deleciones o adiciones individuales a una secuencia de péptido, polipéptido o proteína que altera, agrega o elimina un solo aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada pueden ser conservativas, donde la alteración resulta en la sustitución de un aminoácido por un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustitución conservativas que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en la materia. Tales variantes modificadas de manera conservativa se suman y no excluyen variantes polimórficas, homólogos interespecies y alelos. El término “variante” se refiere también a una secuencia de proteína que tiene uno o más residuos que difieren en la identidad de proteína de otra secuencia de proteína similar.

Dicha secuencia de proteína similar puede ser la secuencia de proteína natural de tipo silvestre u otra variante de la secuencia de tipo silvestre. Las variantes incluyen proteínas que tienen una o más inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos. Las variantes incluyen también proteínas que tienen uno o más aminoácidos modificados por vía postraducciona.

5 En una forma de realización preferida, X se puede seleccionar de fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr) o triptófano (Trp). Por consiguiente, el péptido de acuerdo con la invención puede comprender las siguientes secuencias: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr- Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2), o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly- Cys-Tyr (SEC ID No. 3), o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly- Cys-Tyr (SEC ID No. 4).

10 El péptido tiene seis residuos de Cys. Los seis residuos de Cys forman tres enlaces disulfuro en la forma madura y activa del péptido cuando está completamente plegado. Los seis residuos de Cys se pueden identificar, desde el extremo amino al extremo carboxilo del péptido, como A, B, C, D, E y F de la siguiente manera:

Cys(A)-Cys(B)-Glu-X-Cys(C)-Cys(D)-Asn-Pro-Ala-Cys(E)-Thr-Gly-Cys(F)-Tyr.

15 Los enlaces disulfuro se forman como sigue: A-D, B-E, y C-F.

En algunas modalidades, uno o ambos miembros de uno o más pares de residuos Cys que normalmente forman un enlace disulfuro se pueden reemplazar por homocisteína, 3-mercaptoprolina; β , β dimetilcisteína o ácido diaminopropiónico para formar entrecruzamientos internos alternativos en las posiciones de los enlaces disulfuro normales.

20 Además, uno o más enlaces disulfuro se pueden reemplazar por entrecruzamientos covalentes alternativos, por ejemplo, un enlace amida, un enlace éster, un enlace alquilo, un enlace tio-éster, un puente lactama, un enlace carbamoilo, un enlace urea, un enlace tiourea, un enlace éster fosfonato, un enlace alquilo y un enlace alqueno, un éter, un enlace tioéter o un enlace amino. En algunos casos, la generación de tales entrecruzamientos alternativos pueden requerir el reemplazo de los residuos Cys con otros
25 residuos, tales como Lys o Glu o aminoácidos no naturales.

En algunas modalidades, el péptido se puede modificar en donde al menos un grupo carboxilo de un residuo de aminoácido del péptido se modifica a un éster de alquilo. En algunas modalidades, al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo. Los métodos para producir ésteres de alquilo a partir de grupos carboxilo son fácilmente conocidos por los técnicos en la materia. En algunas
30 modalidades, el ácido carboxílico de la cadena lateral de un aminoácido glutamato en una secuencia peptídica se modifica en un éster de alquilo. Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye dentro de su significado grupos alifáticos saturados monovalentes ("alquilo") y divalentes ("alquilen") de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. En otras modalidades ejemplares, el término alquilo incluye, pero no
35 se limita a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2- metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 2-etilopentilo, 3- etilopentilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4- dimetilpentilo,

1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3- trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 5-metilheptilo, 1- metilheptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El término también incluye grupos tanto sustituidos como no sustituidos, que incluyen grupos alquilo halogenados. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es un grupo alquilo fluorado. Los ejemplos no limitantes de porciones con los que se puede sustituir el grupo alquilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carbonilo, sulfanilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegidos o protegidos según sea necesario, como lo conocen los expertos en la materia.

En modalidades adicionales, el ácido carboxílico en la cadena lateral de un aminoácido glutamato se puede modificar a un éster etílico.

En otras modalidades, el ácido carboxílico C-terminal de un aminoácido tirosina se puede modificar en un éster alquilo. En particular, el ácido carboxílico C-terminal de un aminoácido tirosina se puede modificar a un éster etílico.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal de un compuesto proporcionado en el presente documento que conserva sus propiedades biológicas y que no es tóxico o indeseable de otro modo para uso farmacéutico. Tales sales se pueden derivar de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, además, solo a modo de ejemplo y sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos.

De acuerdo con la presente divulgación, el al menos un vehículo puede tener un área de superficie grande. En particular, el término “área de superficie grande”, como se usa en el presente documento, significa que el vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g de vehículo, al menos aproximadamente 30 m²/g, al menos aproximadamente 40 m²/g, al menos aproximadamente 50 m²/g, al menos aproximadamente 60 m²/g, al menos aproximadamente 70 m²/g, al menos aproximadamente 80 m²/g, al menos aproximadamente 90 m²/g, al menos aproximadamente 100 m²/g, al menos aproximadamente 110 m²/g, al menos aproximadamente 120 m²/g, al menos aproximadamente 130 m²/g, al menos aproximadamente 140 m²/g, al menos aproximadamente 150 m²/g, al menos aproximadamente 160 m²/g, al menos aproximadamente 170 m²/g, al menos aproximadamente 180 m²/g, al menos aproximadamente 190 m²/g, al menos aproximadamente 200 m²/g, al menos aproximadamente 210 m²/g, al menos aproximadamente 220 m²/g, al menos aproximadamente 230 m²/g, al menos aproximadamente 240 m²/g, al menos aproximadamente 250 m²/g, al menos aproximadamente 260m²/g, al menos aproximadamente 270 m²/g, al menos aproximadamente 280 m²/g, al menos aproximadamente 290 m²/g, al menos aproximadamente 300m²/g, al menos aproximadamente 310 m²/g, al menos aproximadamente 320 m²/g, al menos aproximadamente 330 m²/g, al menos aproximadamente 340m²/g, al menos aproximadamente 350 m²/g, al menos aproximadamente 360 m²/g, al menos aproximadamente 370 m²/g, al menos aproximadamente 380 m²/g, al menos aproximadamente 390 m²/g, al menos aproximadamente 400 m²/g, al menos aproximadamente 450 m²/g al menos aproximadamente 500m²/g, al

menos aproximadamente 550m²/g, al menos aproximadamente 600 m²/g, al menos aproximadamente 650 m²/g, al menos aproximadamente 700m²/g. En una forma de realización, el al menos un vehículo tiene un área de superficie de aproximadamente 20 a aproximadamente 320 m²/g o de aproximadamente 20 a aproximadamente 350 m²/g. En otra forma de realización, el área de superficie puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 700 m²/g de vehículo. Preferiblemente, el área de superficie puede ser de aproximadamente 300 a aproximadamente 700 m²/g o de aproximadamente 320 a aproximadamente 700 m²/g del vehículo. El área de superficie del vehículo se puede medir utilizando procedimientos normalizados. Tales procedimientos normalizados pueden incluir adsorción de nitrógeno a baja temperatura, basada en el método de Brunauer, Emmett y Teller (BET) que es bien conocido en la técnica.

El al menos un vehículo se puede seleccionar de uno o más óxidos metálicos, silicatos metálicos, fosfatos metálicos, carbonatos metálicos o zeolitas. Alternativamente, el vehículo se puede seleccionar de un copolímero de acetato o polímero celulósico. En una forma de realización, el copolímero de acetato puede ser un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo. En otra forma de realización, el polímero celulósico puede ser hidroxipropilcelulosa o un éter de metilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa. Se apreciará que también se pueden usar combinaciones de copolímeros de acetato y polímeros celulósicos en algunas modalidades como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, también se pueden usar los tamices moleculares como vehículo. En una forma de realización preferida, el al menos un vehículo es un vehículo poroso. En otra forma de realización, el al menos un vehículo es un vehículo poroso que comprende un óxido metálico. Los ejemplos adecuados de óxidos metálicos incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, dióxido de zinc, óxido de zinc y óxido de aluminio. En una forma de realización preferida, el óxido metálico es dióxido de silicio. En otra forma de realización, el al menos un vehículo es un dióxido de silicio poroso. Se apreciará que las composiciones descritas en el presente documento pueden contener al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso.

Ejemplos adecuados comercialmente disponibles de dióxido de silicio poroso son Syloid® XDP 3050 y Syloid® XDP 3150, caracterizados por un volumen de poro >1,70 mL/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 48-66 micrómetros y aproximadamente 120-170 micrómetros, respectivamente. Las sílices Syloid® XDP 3050 y Syloid® XDP 3150 antes mencionadas tienen un área de superficie típica de aproximadamente 320 m²/g. Ventajosamente, las partículas Syloid XDP ofrecen un área de superficie relativamente grande con muchas unidades de silanol libres para interactuar y unirse a áreas hidrofílicas del péptido para lograr la estabilización y evitar cualquier agregación de moléculas peptídicas entre sí. En particular, las partículas Syloid XDP proporcionan una estructura porosa más interna. Las moléculas de péptidos relativamente pequeñas se pueden absorber en la región de poros internos durante el proceso de granulación por vía húmeda y, después de la eliminación del agua, los péptidos permanecen en la estructura de poros internos unidos por las regiones polares y las unidades de silanol. Las condiciones geométricas y estructurales de las partículas de Syloid permiten una interacción estabilizadora con las regiones polares del péptido como se describe en el presente documento. El área de superficie grande y la disponibilidad excesiva de las unidades de silanol estabilizantes permiten una interacción con las

moléculas de péptido de una manera que minimiza el riesgo de agregación de péptidos o formación de multímeros ya que las moléculas de péptidos están geoméricamente separadas entre sí. Otros ejemplos adecuados comercialmente disponibles de dióxido de silicio poroso son Syloid® 244 FP y Syloid AL-1 FP/63FP. Syloid® 244 FP tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,5 micrómetros y un área de superficie de aproximadamente 300 m²/g. Syloid AL-1 FP/63FP tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 6,5 a 8,1 micrómetros y una superficie de aproximadamente 700 m²/g.

El término tamaño de partícula promedio como se usa en el presente documento se refiere al tamaño de partícula medido usando un analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersizer. Se apreciará que el término “tamaño medio de partícula” pretende abarcar tamaños de partículas que son +/- 10 % de los valores indicados.

Se apreciará además que las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender uno o más vehículos Syloid. Por ejemplo, la composición puede comprender uno o más de Syloid® 244 FP, Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150 o Syloid® AL-1 FP/63FP como vehículos. En algunas modalidades, la composición puede comprender uno o más de Syloid® 244 FP, Syloid® XDP 3050 o Syloid® XDP 3150 en combinación con Syloid® AL-1 FP/63FP como vehículos. En algunas modalidades, la composición puede comprender Syloid® 244 FP y Syloid® AL-1 FP/63FP como vehículos o Syloid® XDP 3050 y Syloid® AL-1 FP/63FP como vehículos o Syloid® XDP 3150 y Syloid® AL-1 FP/63FP como vehículos. Se apreciará que cualquier combinación de estos vehículos está destinada a quedar comprendida en el alcance de la invención.

El al menos un vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso se puede proporcionar como una partícula. El tamaño promedio de partícula de al menos un vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, descrito en el presente documento puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm, de aproximadamente 2 a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 4 a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 µm o de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 µm de diámetro. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 195 µm, de aproximadamente 4 a aproximadamente 195 µm, de aproximadamente 5 a aproximadamente 195 µm, de aproximadamente 10 a aproximadamente 195 µm, de aproximadamente 15 a aproximadamente 190 µm, de aproximadamente 20 a aproximadamente 185 µm, de aproximadamente 25 a aproximadamente 180 µm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 175 µm, de aproximadamente 35 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 45 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 50 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 55 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 60 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 65 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 70 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 75 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 80 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 85 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 90 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente 95 a aproximadamente 170 µm, de aproximadamente

100 a aproximadamente 170 μm , de aproximadamente 105 a aproximadamente 170 μm , de aproximadamente 110 a aproximadamente 170 μm , de aproximadamente 115 a aproximadamente 170 μm o de aproximadamente 120 a aproximadamente 170 μm de diámetro. En otra forma de realización, el tamaño de partícula promedio puede ser de 2 a aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 4 a aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 15 a aproximadamente 95 μm , de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 μm , de aproximadamente 30 a aproximadamente 85 μm , de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 μm , de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 μm o de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 μm de diámetro.

En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede ser de aproximadamente 3,0 μm a aproximadamente 6,0 μm , de aproximadamente 3,1 μm a aproximadamente 5,9 μm , de aproximadamente 3,2 μm a aproximadamente 5,8 μm , de aproximadamente 3,3 μm a aproximadamente 5,7 μm , de aproximadamente 3,4 μm a aproximadamente 5,6 μm , y de aproximadamente 3,5 μm a aproximadamente 5,5 μm .

En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede ser de aproximadamente 6,0 μm a aproximadamente 8,5 μm , de aproximadamente 6,1 μm a aproximadamente 8,4 μm , de aproximadamente 6,2 μm a aproximadamente 8,3 μm , de aproximadamente 6,3 μm a aproximadamente 8,2 μm , de aproximadamente 6,4 μm a aproximadamente 8,2 μm , y de aproximadamente 6,5 μm a aproximadamente 8,1 μm .

En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede ser de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 74 μm , de aproximadamente 41 μm a aproximadamente 73 μm , de aproximadamente 42 μm a aproximadamente 72 μm , de aproximadamente 43 μm a aproximadamente 71 μm , de aproximadamente 44 μm a aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 45 μm a aproximadamente 69 μm , de aproximadamente 46 μm a aproximadamente 68 μm , de aproximadamente 47 μm a aproximadamente 67 μm , de aproximadamente 46 μm a aproximadamente 66 μm .

En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede ser de aproximadamente 110 μm a aproximadamente 180 μm , de aproximadamente 111 μm a aproximadamente 179 μm , de aproximadamente 112 μm a aproximadamente 178 μm , de aproximadamente 113 μm a aproximadamente 177 μm , de aproximadamente 114 μm a aproximadamente 176 μm , de aproximadamente 115 μm a aproximadamente 175 μm , de aproximadamente 116 μm a aproximadamente 174 μm , de aproximadamente 117 μm a aproximadamente 173 μm , de aproximadamente 118 μm a aproximadamente 172 μm , de aproximadamente 119 μm a aproximadamente 171 μm , de aproximadamente 120 μm a aproximadamente 170 μm .

En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede ser de aproximadamente 3,5, aproximadamente 7,5, aproximadamente 50 o aproximadamente 150 μm .

En algunas modalidades, la proporción de la composición del péptido con respecto a el al menos un vehículo oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 mg, de aproximadamente 3 a aproximadamente 17 mg o de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 mg de péptido/g del al menos un vehículo o al menos un vehículo poroso, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso. En algunas modalidades, la proporción de la composición del péptido con respecto a el al menos un vehículo oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,9 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,8 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,7 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 4 mg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 mg de péptido/g del al menos un vehículo o al menos un vehículo poroso, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso.

Preferiblemente la composición puede comprender aproximadamente 4 mg de péptido, aproximadamente 8 mg de péptido o aproximadamente 12 mg de péptido/g del al menos un vehículo o al menos un vehículo poroso o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso.

Al menos un vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg en peso de la composición. En algunas modalidades, el al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 450 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 500 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 550 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 600 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 650 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 700 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 750 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 800 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 850 a aproximadamente 3000 mg, de

aproximadamente 900 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 950 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1100 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1300 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1700 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 1900 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2100 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2300 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2400 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2500 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2600 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2700 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 2800 a aproximadamente 3000 mg o de aproximadamente 2900 a aproximadamente 3000 mg en peso de la composición. Alternativamente, en algunas modalidades, el al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 2900 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2800 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2700 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2600 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2400 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2300 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2200 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1900 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1800 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1700 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1400 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1300 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg en peso de la composición. En otra forma de realización, el al menos un vehículo, o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente

1500 o de aproximadamente 80 a aproximadamente 300 mg en peso de la composición.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica, cuando se está en forma de una forma de dosificación terminada, puede comprender de aproximadamente 10 a 99,9 por ciento en peso de la composición del vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica, cuando está en forma de una forma de dosificación terminada, puede comprender de aproximadamente 10 a aproximadamente 99,9, de 15 a aproximadamente 99,9, de 20 a aproximadamente 99,9, de 30 a aproximadamente 99,9, de 35 a aproximadamente 99,9, de 40 a aproximadamente 99,9, de 45 a aproximadamente 99,9, de 50 a aproximadamente 99,9, de 55 a aproximadamente 99,9, de 60 a aproximadamente 99,9, de 65 a aproximadamente 99,9, de 70 a aproximadamente 99,9, de 75 a aproximadamente 99,9, de 80 a aproximadamente 99,9, de 85 a aproximadamente 99,9, de 90 a aproximadamente 99,9 o de 95 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso de la composición del al menos un vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso. Alternativamente, en otras modalidades, la composición farmacéutica, cuando está en forma de una forma de dosificación terminada, puede comprender de aproximadamente 10 a aproximadamente 95, de 10 a aproximadamente 90, de 10 a aproximadamente 85, de 10 a aproximadamente 80, de 10 a aproximadamente 75, de 10 a aproximadamente 70, de 10 a aproximadamente 65, de 10 a aproximadamente 60, de 10 a aproximadamente 55, de 10 a aproximadamente 50, de 10 a aproximadamente 45, de 10 a aproximadamente 40, de 10 a aproximadamente 35, de 10 a aproximadamente 30, de 10 a aproximadamente 25, de 10 a aproximadamente 20 o 10 a aproximadamente 15 por ciento en peso de la composición del al menos un vehículo o al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso.

Preferiblemente, la composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, puede tener un contenido de humedad de aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 4,5 % o menos, aproximadamente 4 % o menos, aproximadamente 3,5 % o menos, aproximadamente 3 % o menos, aproximadamente 2,5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1,5 % o menos, o aproximadamente 1 % o menos, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios (es decir, cualquiera de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 3,5 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 4,5 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4,5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3,5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 1,5 % y similares). Se ha comprobado que las composiciones o formas de dosificación descritas en el presente documento, mantenidas con un bajo contenido de humedad, son sustancialmente más estables en comparación con las composiciones convencionales mantenidas con contenidos de humedad más altos, por ejemplo, mayor a aproximadamente 5 % o más. Se apreciará que un contenido

de humedad similar también se aplicará a cualquier forma de dosificación como se describe en el presente documento.

El término “contenido de humedad”, también denominado como “contenido de agua”, significa la cantidad de agua que contiene una composición. Para composiciones que no cambian de volumen con un contenido de humedad cambiante, el contenido de humedad se puede expresar volumétricamente (es decir, por volumen) como la relación entre la masa de humedad al volumen seco del material. Para las composiciones que cambian de volumen con un contenido de humedad cambiante, el contenido de humedad se puede expresarse gravimétricamente (es decir, en peso) como la masa de agua eliminada al secarse por unidad de masa seca de la muestra. La determinación del contenido de humedad se puede lograr por cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el contenido de humedad se puede determinar por titulación química, como la titulación Karl Fischer, en la que una muestra se disuelve en una celda de titulación electroquímica. El agua de la muestra se consume en una reacción electroquímica cuyo punto final se mide potenciométricamente, lo que proporciona una medida directa de la cantidad de agua en la muestra. Alternativamente se pueden utilizar métodos termogravimétricos relativamente sencillos como el de la “Pérdida por Secado” (LoD, por sus siglas en inglés) en el que la masa de una muestra se mide antes y después de un secado controlado. La pérdida de masa después del secado se atribuye a la pérdida de humedad. Para la determinación del contenido de humedad se pueden utilizar también los analizadores de humedad comercialmente disponibles (por ejemplo, los disponibles de Mettler Toledo, Sartorius AG, etc.). El contenido de humedad de las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se puede medir por cualquier método adecuado conocido en la materia, por ejemplo, LoD.

El término “pruebas de estabilidad acelerada” o “pruebas de almacenamiento en condiciones aceleradas” se refiere a los métodos de prueba utilizados para simular los efectos de condiciones de almacenamiento relativamente a largo plazo en la actividad de las enzimas, que se pueden llevar a cabo en un tiempo relativamente corto. Se sabe que los métodos de pruebas de estabilidad acelerada son una alternativa fiable a las pruebas de estabilidad en tiempo real y pueden predecir con exactitud el tiempo de conservación de los productos biológicos. Tales condiciones de “prueba de estabilidad acelerada” son conocidos en la materia y cumplen con la Conferencia Internacional para Armonización de Requerimientos Técnicos para Registro de Medicamento para Uso en Humanos: Pruebas de Estabilidad de Nuevos Principios Activos y Productos Q1A, incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Ventajosamente, la composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, se puede formular en ausencia sustancial de otros componentes tales como deslizantes, lubricantes, cationes o aminas y similares que se han requerido previamente para estabilizar formulaciones y composiciones de péptidos. Esto resulta en una preparación más simple y robusta con un mínimo de componentes adicionales. Además, el uso de al menos un vehículo que tiene un área de superficie grande resulta en una formulación más estable de péptidos con una disminución concomitante en la formación de multímeros en comparación con las formulaciones anteriores.

En ciertas modalidades, una composición farmacéutica descrita en el presente documento no

comprende un estabilizador u otro componente para estabilizar una formulación y/o composición de péptidos. En ciertas modalidades, un estabilizador puede ser un catión, una amina o similares. Los ejemplos no limitantes de estabilizadores incluyen Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, sacarosa, ciclodextrina, xantano, trehalosa, cloruro de sodio, inulina, aminas primarias (por ejemplo, glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina, taurina, pirrolisina o un conjugado o una mezcla de los mismos), L-histidina y acesulfamo.

En ciertas modalidades, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un estabilizador para proporcionar estabilidad adicional a la composición farmacéutica.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento en al menos un vehículo que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$.

En otro aspecto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento en al menos un vehículo poroso que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$. En otro aspecto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$. La invención se refiere también además a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento en al menos un vehículo que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $700 \text{ m}^2/\text{g}$. En otro aspecto, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento sobre al menos un vehículo poroso que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $700 \text{ m}^2/\text{g}$. En otro aspecto, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que consiste en un adsorbato de un péptido como se describe en el presente documento en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso que tiene un área de superficie de aproximadamente $300 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $700 \text{ m}^2/\text{g}$.

Composiciones que comprenden la SEC ID No.1

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente $200 \mu\text{m}$.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente $200 \mu\text{m}$.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m^2/g .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m^2/g .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m^2/g .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que

comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g.

10 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos
15 aproximadamente 300 m²/g.

 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys- Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo
20 tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un
25 vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
35 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que

comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-

Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos
10 aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente
30 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
35 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-

Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos
10 aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene una superficie específica de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de
30 aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene
35 un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede

comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm , 30 y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado

de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-

Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid®
10 XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede
15 comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso es Syloid® XDP 3150.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede
20 comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso es Syloid® XDP 3150, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

25 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo seleccionado de un vehículo de copolímero de acetato, un vehículo de polímero celulósico o una combinación de los mismos.

30 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

35 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de hidroxipropilcelulosa.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de metilcelulosa.

5 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de hidroxipropilmetilcelulosa.

10 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEQ ID NO.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de carboximetilcelulosa.

Composiciones que comprende las SEC ID No. 2, 3 y 4

15 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

20 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

30 En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No.1), en donde X es cualquier aminoácido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

35 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que

comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al

menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicho al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicho al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-

Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC

ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al
10 menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-
15 Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

20 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio
25 poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-
30 Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

35 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC

ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde el al menos un vehículo poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio
10 poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm, y un
15 área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm y una superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.
20

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.
30
35

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede

comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm , y un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y una superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm y un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o o cualquier combinación de los mismos en donde al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m^2/g a aproximadamente 700 m^2/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 μm .

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio

poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr(SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado

de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

5 En otra forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys- Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu- Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo del péptido es un éster de alquilo, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-
15 Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys- Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys- Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso es Syloid® XDP 3150.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica como se describe en la presente puede comprender un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys- Cys-Glu-
20 Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys- Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys- Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso es Syloid® XDP 3150, en donde
25 dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-
Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC
30 ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo seleccionado de un vehículo de copolímero de acetato, un vehículo de polímero celulósico o una combinación de los mismos.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-
Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-
35 Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que

comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de hidroxipropilcelulosa.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de metilcelulosa.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de hidroxipropilmetilcelulosa.

En una forma de realización, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr- Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys- Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de carboximetilcelulosa.

Ventajosamente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención está en forma de un polvo que fluye libremente, con excelentes propiedades de manipulación. El adsorbato es muy adecuado para usarse en la preparación de las formas de dosificación. Las formas de dosificación contempladas en la presente divulgación incluyen un comprimido, una cápsula rellena de polvo o un sobre relleno de polvo. La “forma de dosificación” como se usa en el presente documento, se puede referir a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el individuo a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de la composición, como se describe en el presente documento, se calcula para producir el efecto terapéutico deseado. La composición se puede formular para una administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces en una unidad de dosificación aceptable.

En el caso de composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosis se determinan por referencia a la dosis habitual y la forma de administración de dichos ingredientes.

En una forma de realización de la invención, la composición farmacéutica o las formas de dosificación como se describen en el presente documento se pueden administrar por vía oral. El polvo que fluye libremente se puede incluir en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimidos o incorporar directamente en la dieta de un individuo. Para la administración terapéutica oral, la forma de dosificación que comprende la composición farmacéutica como se describe en el presente documento se

puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

Otra forma de composición farmacéutica es una forma de dosificación formulada como gránulos, comprimidos o cápsulas con recubrimiento entérico adecuados para la administración oral. Asimismo, se incluyen en el alcance de esta invención las formulaciones de liberación retardada.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la invención generalmente incluirán una cantidad del compuesto o compuestos activos con un diluyente o excipiente farmacéutico aceptable, tal como una solución acuosa estéril, para dar un intervalo de concentraciones finales, dependiendo del uso pretendido. Las técnicas de preparación son generalmente bien conocidas en la materia, como lo ejemplifica Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª Edición, Mack Publishing Company, 1995).

En algunas modalidades, la composición puede comprender cápsulas/comprimidos/sobres que comprenden aproximadamente 20-600 µg de linaclotida para tomarse por vía oral una vez al día con el estómago vacío. En algunas modalidades, la composición de linaclotida comprende cápsulas/comprimidos/sobres que comprenden al menos aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 145 o aproximadamente 290 µg que se deben tomar por vía oral una vez al día con el estómago vacío para tratar el SII-E (SII con estreñimiento). En algunas modalidades, la composición de linaclotida comprende cápsulas/comprimidos/sobres que comprenden al menos aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 72, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 145 o aproximadamente 290 µg que se deben tomar por vía oral una vez al día con el estómago vacío para tratar el estreñimiento idiopático crónico. En algunas modalidades, la composición de linaclotida comprende cápsulas/comprimidos/sobres que comprenden al menos aproximadamente 30 µg a 1500 µg de linaclotida o 10 mg a 500 mg de linaclotida.

La composición de linaclotida puede incluir ingredientes o excipientes adicionales. En ciertas modalidades, pueden existir uno o más agentes terapéuticos de la unidad de dosificación en una formulación de liberación prolongada o de control y es posible que no existan agentes terapéuticos adicionales en la formulación de liberación prolongada. Por ejemplo, un péptido descrito en el presente documento puede existir en una formulación de liberación controlada o una formulación de liberación prolongada en la misma unidad de dosificación con otro agente que puede estar o no en una formulación de liberación controlada o de liberación prolongada. Por lo tanto, en ciertas modalidades, puede ser deseable proporcionar la liberación inmediata de uno o más de los agentes descritos en el presente documento, y la liberación controlada de uno o más de otros agentes.

Se pueden realizar administraciones únicas o múltiples de las composiciones farmacéuticas o

formas de dosificación, como se describe en el presente documento. Se apreciará que un técnico en la materia podrá, mediante experimentación rutinaria, determinar niveles de dosificación eficaces y no tóxicos de la composición como se describe en el presente documento y un patrón de administración que sería adecuado para tratar las enfermedades a las que se refieren las composiciones son aplicables.

5 Además, resultará evidente para un experto en la materia que el curso óptimo del tratamiento, como el número de dosis de la composición o forma de dosificación, como se describe en el presente documento, administrado por día durante un número definido de días, puede ser determinado utilizando pruebas de determinación de curso del tratamiento convencionales.

10 Asimismo, se proporciona un proceso para preparar la composición farmacéutica como se define en el presente documento que comprende los pasos de: (a) preparar una solución acuosa de un péptido; (b) combinar la solución acuosa del péptido con un vehículo; y (c) secar la mezcla de péptido y vehículo a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C.

15 Preferiblemente la solución acuosa del péptido es ácida con un pH en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,9, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,7, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,3, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,2. Alternativamente, en algunas modalidades, el pH puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1,9 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 3 o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 3. En una forma de realización preferida, el pH está en el intervalo de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 2,2.

Adicionalmente, el paso de combinación (paso B) puede comprender rociar o enjuagar la solución acuosa de péptido sobre un vehículo en polvo.

30 El paso de secado (paso C) se puede realizar en un secador al vacío, un secador por aspersión o un secador de lecho fluidizado. Ejemplos de equipos que se pueden utilizar son lecho fluido, mezclado de alto cizallamiento y secado por aspersión. El polvo seco se puede moler o granular adicionalmente. El polvo seco o el polvo granulado se puede encapsular en HPMC o cápsulas de gelatina o de gelatina dura.

En una forma de realización, el vehículo es un vehículo poroso. En algunas modalidades, el vehículo poroso es dióxido de silicio poroso.

35 Se apreciará que los métodos y equipos para llevar a cabo el proceso para formar el adsorbato son bien conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la composición se puede formar mediante un proceso de extrusión, por ejemplo, mediante extrusión de doble tornillo.

En un aspecto, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición, como se describe en el presente documento, o una forma de dosificación, como se describe en el presente documento a un paciente que lo necesita.

En varias modalidades, un paciente diagnosticado con un trastorno gastrointestinal puede recibir la composición descrita en el presente documento, en donde el trastorno gastrointestinal se puede seleccionar del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable (SII) (tal como SII con estreñimiento predominante), estreñimiento (tal como estreñimiento idiopático crónico), un trastorno gastrointestinal funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pirosis funcional, dispepsia, dolor visceral, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal crónica, pseudoobstrucción colónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal, estreñimiento crónico o síndrome del intestino irritable (SII).

En una forma de realización adicional, el trastorno gastrointestinal puede ser el estreñimiento. El estreñimiento puede ser estreñimiento idiopático crónico, estreñimiento idiopático, debido a íleo postoperatorio o causado por el uso de opiáceos. Los criterios clínicamente aceptados que definen el estreñimiento incluyen la frecuencia de las deposiciones, la consistencia de las heces y la facilidad para defecar. El estreñimiento puede ser idiopático (estreñimiento funcional o estreñimiento de tránsito lento) o secundario a otras causas, incluidos trastornos neurológicos, metabólicos o endocrinos. Estos trastornos incluyen diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipocalcemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal, neurofibromatosis, neuropatía autonómica, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschsprung y fibrosis quística. El estreñimiento también puede ser el resultado de una cirugía (íleo postoperatorio) o debido al uso de fármacos como analgésicos (como opiáceos), antihipertensivos, anticonvulsivos, antidepresivos, antiespasmódicos y antipsicóticos.

En otras modalidades, el trastorno gastrointestinal puede ser el síndrome del intestino irritable (SII). El síndrome del intestino irritable puede ser síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (SII-C), síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (SII-D) o alternancia entre los dos síndromes del intestino irritable (SII-A).

En otras modalidades, el trastorno gastrointestinal puede ser dispepsia.

En otras modalidades, el trastorno gastrointestinal puede ser gastroparesia. La gastroparesia se puede seleccionar de gastroparesia idiopática, diabética o posquirúrgica.

En otras modalidades adicionales, el trastorno gastrointestinal puede ser una pseudoobstrucción intestinal crónica.

En otras modalidades, el trastorno gastrointestinal puede ser la enfermedad de Crohn.

En algunas modalidades, el trastorno gastrointestinal puede ser colitis ulcerosa.

Preferiblemente, el trastorno gastrointestinal se puede seleccionar de SII o estreñimiento crónico. Más preferiblemente, el SII es SII-C (SII con estreñimiento predominante).

En una forma de realización, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar el SII-C (SII con estreñimiento predominante) o estreñimiento crónico.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar el SII-C (SII con estreñimiento predominante) o estreñimiento crónico que comprende administrar la composición, como se describe en el presente documento o una forma de dosificación, como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita.

Se apreciará que la composición descrita puede comprender además uno o más ingredientes activos suplementarios o medicamentos útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Alternativamente, la composición como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación con un ingrediente activo o medicamento complementario, ya sea por separado, secuencial o simultáneamente.

El ingrediente activo suplementario o medicamento puede ser un probiótico o un prebiótico o una mezcla de los mismos. Como se usa en este documento, el término “probiótico” se refiere a bacterias vivas (también denominadas microflora o microorganismos) que confieren un efecto beneficioso cuando se introducen en el tracto gastrointestinal de un mamífero. El término “prebiótico” se refiere a cualquier sustancia que pueda ser consumida por un probiótico relevante, o que de otra manera ayude a mantener vivo al probiótico relevante o estimule su crecimiento, y puede incluir mucopolisacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, aminoácidos, vitaminas, nutrientes precursores y proteínas. El término “tracto gastrointestinal” se refiere al tracto desde la boca hasta el ano e incluye el estómago y los intestinos (incluido el íleon, duodeno, yeyuno, ciego, craso (intestino grueso), recto y tenue (intestino delgado, que incluye el *intestinum tenue mesenteriale*).

Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita, en donde la composición además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición como se describe en el presente documento o una forma de dosificación como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita, en donde la composición o forma de dosificación además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

El probiótico puede comprender bacterias ácido lácticas, incluyendo lactobacilos (abreviado como “L” en el presente documento), bifidobacterias (abreviado como “B” en el presente documento) y estreptococos (abreviado como “S” en el presente documento); bacterias anaerobias; o bacterias aerobias o mezclas de las mismas. Ejemplos no limitantes de probióticos que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, uno o más de *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. curvatus*, *L. bulgaricus*, *L. grasseri*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. caveasicus*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *L. leichmanni*, *L. plantarum*, *L. cellobiosus*, *L. buchneri*, *B. laterosporus*, *B. breve*, *B. subtilis*, *L. sporogenes* (también conocido como *Bacillus coagulans*), *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus*, *Enterococcus*

faecium, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilum*, *B. animalis*, y *B. bifidum* y *S. thermophilus*. Otros probióticos que se pueden usar incluyen *Lactococcus lactis cremoris*, *S. diacetylactis* y *S. intermedius*.

Como lo apreciarán los expertos en la materia, no existe un estándar publicado para la cantidad de bacterias que deberían estar en un producto probiótico o en una forma de dosificación, solo cifras estimadas que oscilan entre 10^6 a 10^{10} bacterias por día, dependiendo del estado del hospedero. Sin embargo, los probióticos generalmente se consideran seguros y bien tolerados por los humanos incluso en dosis altas.

En algunas modalidades, el prebiótico puede comprender uno o más de los siguientes (a) un mucopolisacárido o glucosaminoglicano, por ejemplo, ácido hialurónico, agar, carragenano o quitina o similares (b) un oligosacárido, (c) un fructooligosacárido ("FOS"), como un fructooligosacárido de soya, inulina o fibra de plátano, (d) una pectina o polisacárido péctico, (e) un manano, tal como goma guar, goma de algarrobo, konjac o goma xantano, (f) un pentosano, beta-glucano, arabinano y galactano, y arabinogalactanos y (g) mezclas de los mismos. En algunas modalidades, el prebiótico se puede seleccionar para que sea complementario del probiótico (por ejemplo, un prebiótico complementario es consumido por un probiótico relevante o ayuda a mantener vivo o estimula el crecimiento de un probiótico relevante).

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", en el contexto de concentraciones de componentes de las formulaciones, típicamente significa $\pm 5\%$ del valor establecido, más típicamente $\pm 4\%$ del valor establecido, más típicamente $\pm 3\%$ del valor establecido, más típicamente, $\pm 2\%$ del valor establecido, incluso más típicamente $\pm 1\%$ del valor establecido, e incluso más típicamente $\pm 0,5\%$ del valor establecido.

A lo largo de esta divulgación, se pueden divulgar determinadas modalidades en un formato de intervalo. Se debe entender que la descripción en formato de intervalo es simplemente por conveniencia y brevedad y no se debe interpretar como una limitación inflexible del alcance de los intervalos descriptos. Por consiguiente, se debe considerar que la descripción de un intervalo ha revelado específicamente todos los posibles subintervalos, así como valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un intervalo como de 1 a 6 tiene subintervalos específicamente descriptos como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto aplica sin considerar la ampliación del intervalo.

Ciertas modalidades también se pueden describir aquí de manera amplia y genérica. Cada una de las especies más restringidas y los grupos subgenéricos que entran dentro de la divulgación genérica también forman parte de la divulgación. Esto incluye la descripción genérica de las modalidades con una condición o limitación negativa que elimina cualquier tema del género, independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en el presente documento.

A menos que el contexto requiera lo contrario o se indique específicamente lo contrario, los números enteros, pasos o elementos de la invención citados en el presente documento como números enteros, pasos o elementos singulares abarcan claramente formas tanto singulares como plurales de los números enteros, pasos o elementos enumerados.

La invención descrita ilustrativamente en el presente documento se puede practicar de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descriptos específicamente en el presente documento. Por consiguiente, por ejemplo, los términos “que comprende”, “que incluye”, “que contiene”, etc., se leerán de forma amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones utilizadas en el presente documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoció que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reclamada. Por consiguiente, se debe entender que, aunque la presente invención ha sido descrita específicamente mediante modalidades preferidas y características opcionales, los técnicos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de las invenciones incorporadas en el presente documento descritas en el presente documento, y que se considera que tales modificaciones y variaciones están dentro del alcance de esta invención.

La invención se ha descrito ampliamente y genéricamente en la presente. Cada una de las especies más restringidas y agrupaciones subgenéricas que entran dentro de la divulgación genérica también forma parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia objeto del género, independientemente de si el material escindido se menciona específicamente en el presente documento o no.

Otras modalidades están dentro de las siguientes reivindicaciones y ejemplos no limitantes. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los técnicos en la materia reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

Ejemplos

Los ejemplos no limitantes de la invención, incluido el mejor modo, y un ejemplo comparativo se describirán adicionalmente con mayor detalle por referencia a Ejemplos específicos, que no deben interpretarse como una limitación en modo alguno del alcance de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de las composiciones de vehículo de linaclotida

Se prepararon composiciones de vehículo de linaclotida a 4, 8 y 12 mg/g de vehículo.

Se prepararon lotes de composiciones de vehículo de linaclotida usando un mezclador de laboratorio Diosna. Brevemente, se pesó 1 kg de Syloid (ya sea Syloid® XDP 3150 o Syloid® FP 244 o Syloid® XDP 3050) en una caja de acero y se transfirió al recipiente de 10 L del mezclador Diosna. Posteriormente, se agregó linaclotida a una solución de ácido clorhídrico (HCl) a un pH de 1,7-2,2 para formar una solución ácida de linaclotida. Se roció 1 kg de solución de linaclotida sobre Syloid® durante aproximadamente 6 minutos. Después, la mezcla se agitó durante 5 minutos más para formar un granulado húmedo. El granulado húmedo resultante se secó después usando un secador de vacío. Posteriormente, se encapsularon los gránulos secos de la composición del vehículo de linaclotida en cápsulas de gelatina dura (GD) en condiciones de humedad controladas por debajo del 40 %, o se formaron comprimidos, utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia y se empacaron en frascos de HDPE

(polietileno de alta densidad) bajo nitrógeno con o sin desecante, por ejemplo, MiniPax®.

Las Tablas 1 a 5 muestran las composiciones específicas de la composición de vehículo de linaclotida granulada producida de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento. La Tabla 1 muestra la composición de linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®3150. La Tabla 2 muestra la composición de linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®3150 e incluye Syloid®AL como un Syloid adicional. La Tabla 3 muestra la composición de linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®244. La Tabla 4 muestra la composición de linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®XDP3050.

Tabla 1: Linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®3150

Ingredientes	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)
Linaclotida	200	200	300
Syloid® XDP 3150	50000	25000	25000
Disolución de HCl pH 1,7 (mL)	50	25	25

Tabla 2: Linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®3150 e incluyendo Syloid®AL

Ingredientes	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)
Linaclotida	80	80
Syloid® XDP 3150	20000	20000
Disolución de HCl pH 1,7 (mL)	20	20
Syloid®AL	1004	13,386

Tabla 3: Linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®244.

Ingredientes	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)
Linaclotida	80	80
Syloid®244 FP	20000	20000
Disolución de HCl pH 1,7 (mL)	20	20

Tabla 4: Linaclotida formulada como un absorbato en Syloid®3050.

Ingredientes	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)	Cantidad en mg (Gránulos)
Linaclotida	200	200	300
Syloid® XDP 3050	50000	25000	25000
Disolución de HCl pH 1,7 (mL)	50	25	25

Ejemplo 2 - Determinación del contenido de multímeros de linaclotida por SEC-UV en las formulaciones de vehículo de linaclotida

Se determinó la formación de agregados y multímeros de linaclotida en las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento y una preparación comercialmente disponible de linaclotida. Los pélets de 10 cápsulas de cada una de las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 1 y los de la formulación disponible comercialmente se combinaron y homogeneizaron.

5 Los pélets en la agrupación de pélets se colocaron en un vaso de precipitados de vidrio y se pesaron. Posteriormente, se agregó un disolvente al vaso de precipitados para lograr una concentración objetivo de 250 µg de linaclotida por mL. Posteriormente, se agitaron los pélets durante 15 minutos hasta que se obtuvo una suspensión. La suspensión se centrifugó después durante 3 minutos a 21380 rcf (15,000 rpm) hasta que se obtuvo un sobrenadante transparente. El sobrenadante transparente se decantó
10 posteriormente y se usó para análisis adicionales.

Se utilizó cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para analizar los multímeros de linaclotida. Brevemente, se agregó el sobrenadante de la muestra a una columna SEC de 100 Å. Los multímeros de linaclotida se eluyeron después isocráticamente usando Na₂HPO₄ 0,017 M como el eluyente. La elución se monitoreó mediante absorción de UV a una longitud de onda de 220 nm. La evaluación se realizó utilizando
15 datos recopilados de los picos del cromatograma obtenido y luego analizándolos utilizando el método de porcentaje de área que es bien conocido en la técnica.

En ausencia de cualquier estándar generalmente aceptado para las formulaciones de linaclotida, las composiciones de vehículo de linaclotida de acuerdo con la presente invención, como se describe en el presente documento, se compararon con las de una formulación comercialmente disponible de
20 linaclotida.

Tabla 5. A continuación, muestra los resultados del análisis.

Ingredientes	A			B			C			D			E		
Linaclotida [mg]	2,65			2,65			0,13			0,13			-		
Syloid® XDP3050 [mg]	1000			1000			49,87			49,87			-		
HCl pH 1,7 [mL]	1000			1000			-			-			-		
Lactosa 200 DFE	-			-			14,0			14,0			-		
L-HPC LH-11	-			-			16,0			16,0			-		
Emcompress Polvo anhidro							14,0			14,0					
Croscarmelosa sódica	-			-			5,0			5,0			-		
Estearato de magnesio	-			-			1,0			1,0			-		
T= x semanas a 40 °C	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4

% de área de linaclotida por el método SEC-UV	98,9	99,1	98,8	99,1	99,1	99,0	98,8	98,5	98,0	98,8	N/A	95,6	98,4	N/A	98,2
% de área (Multímeros)	1,1	0,9	1,2	0,9	0,9	1,0	1,2	1,5	2,0	1,2	N/A	4,4	1,6	N/A	1,8

A= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

B= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 3 x 2 g de desecante

C= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

D= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE en frasco de vidrio con rosca sin desecante.

E= Formulación de linaclotida comercialmente disponible.

La formulación de linaclotida comercialmente disponible comprende 290 µg de linaclotida en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas también contienen generalmente celulosa microcristalina, hipromelosa, cloruro de calcio dihidratado y leucina. La cubierta de la cápsula comprende óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y gelatina. La formulación de linaclotida comercialmente disponible se empaca en un frasco de HDPE blanco con un sello de garantía y una taparrosca a prueba de niños, junto con uno o más sobres de desecante que contienen gel de sílice. El cloruro de calcio dihidratado y la leucina están presentes como estabilizadores adicionales que no están presentes en las formulaciones de linaclotida de acuerdo con la presente invención preparadas en el Ejemplo 1.

El nivel de formación de multímeros se muestra en la fila inferior de la Tabla 5 como % de área (multímeros). La formulación de linaclotida comercialmente disponible se muestra en el lote E.

En el presente documento, se muestra que el nivel de multímeros en la formulación comercialmente disponible es del 1,6 % al 1,8 % durante 4 semanas. La composición de acuerdo con la presente invención se muestra en los lotes A-D. Los lotes A y B muestran que el contenido de multímeros de la composición en cápsulas de GD es del 1,1 % al 1,2 % en el lote A y del 0,9 % al 1,0 % en el lote B. Esto demuestra claramente que las composiciones proporcionadas por la presente invención tienen un contenido de multímeros significativamente menor que la formulación de linaclotida comercialmente disponible durante el mismo período de prueba. Las composiciones en forma de comprimidos mostradas en los lotes C y D tenían concentraciones más altas de multímeros que la formulación de linaclotida comercialmente disponible.

Además, también se evaluó otra composición de vehículo de linaclotida que usa un Syloid diferente (ver Tabla 6 a continuación). Esta composición se evaluó en ausencia de desecante. Como era de esperar, la formación de multímeros (ver % de área (multímeros) en la última fila de la Tabla 6) fue ligeramente mayor que la de las formulaciones de Syloid evaluadas con un desecante. Sin embargo, el nivel de multímero en esta composición de linaclotida (1,7 % a 1,8 %) es todavía comparable con la formulación de linaclotida comercialmente disponible (1,6 a 1,8 %) durante el mismo período de prueba.

Tabla 6.

Ingredientes	F
Linaclotida [mg]	2,65

5	Syloid® 244 [mg]	1000		
	HCl pH 2,2 [mL]	1000		
	Lactosa 200 DFE	-		
	L-HPC LH-11	-		
	Polvo anhidro Emcompress	-		
	Croscarmelosa sódica	-		
	Estearato de magnesio	-		
10	T= x semanas a 40 °C	0	1	4
	% de área de linaclotida por el método SEC-UV	98,3	98,3	98,2
	% de área (Multímeros)	1,7	1,7	1,8

F= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE en frasco de vidrio con rosca sin desecante.

Ejemplo 3 - Determinación del contenido de humedad en composiciones y formulaciones de vehículo de linaclotida

15 El contenido de humedad en las composiciones y formulaciones del vehículo de linaclotida como se describe en el presente documento se determinó usando el método del horno Karl-Fischer con detección coulombimétrica. Las composiciones se prepararon como se describió previamente en el Ejemplo 1.

Ingrediente activo en polvo y formulación

20 La determinación del contenido de humedad de la composición del vehículo de linaclotida como se describe en el presente documento se realizó en muestras que variaban entre 10 y 350 mg.

Pélets y Cápsulas

La determinación del contenido de humedad de los pélets se realizó con muestras que van desde 10-350 mg.

25 Se agregaron muestras de la composición o pélets a viales de muestra. Posteriormente, los viales de muestra se colocaron en un automuestreador Karl Fischer. Posteriormente, las muestras se transfirieron automáticamente a un horno en el muestreador. El agua ubicada en el vial y dentro de la muestra se calentó en el horno a una temperatura definida y el vapor de agua se transfirió a una celda de medición usando gas nitrógeno. La masa del vapor de agua transferida se determinó por vía coulombimétrica en la celda de medición que ha sido preconditionada con el reactivo de Karl Fischer y metanol. La medición se realizó automáticamente con un Stopdrift (µg agua/min) y después se calculó el contenido de humedad de la muestra en % (p/p).

Tabla 7.

35	Ingredientes	A	B	C	D	E
	Linaclotida [mg]	2,65	2,65	0,13	0,13	-
	Syloid® XDP3050 [mg]	1000	1000	49,87	49,87	
	HCl pH 1,7 [mL]	1000	1000	-	-	-
	Lactosa 200 DFE	-	-	14,0	14,0	-

5	L-HPC LH-11	-			-			16,0			16,0			-		
	Polvo anhidro Emcompress	-			-			14,0			14,0			-		
	Croscarmelosa sódica	-			-			5,0			5,0			-		
	Estearato de magnesio	-			-			1,0			1,0			-		
	T= x semanas a 40 °C	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4
10	% de humedad	3,1	2,7	2,9	2,6	1,9	2,3	2,6	2,1	2,2	3,8	N/A	3,6	N/A	N/A	2,7

A= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

B= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 3 x 2 g de desecante

C= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

D= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE en frasco de vidrio con rosca sin desecante.

E= Formulaci3n de linaclotida comercialmente disponible.

15 La formulaci3n de linaclotida comercialmente disponible comprende 290 µg de linaclotida en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas también contienen generalmente celulosa microcristalina, hipromelosa, cloruro de calcio dihidratado y leucina. La cubierta de la cápsula comprende óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y gelatina. La formulaci3n de linaclotida comercialmente disponible se empaqueta en un frasco de HDPE blanco con un sello de garantía y una taparrosca a prueba de niños, junto con uno o más sobres de desecante que contienen gel de sílice. El cloruro de calcio dihidratado y la leucina están presentes como estabilizadores adicionales que no están presentes en las formulaciones de linaclotida de acuerdo con la presente invenci3n preparadas en el Ejemplo 1.

20 El porcentaje de contenido de humedad se muestra en la última fila de la Tabla 7, arriba. La formulaci3n de linaclotida comercialmente disponible se muestra en el lote E. En el presente documento, se muestra que el contenido de humedad en la formulaci3n comercialmente disponible es del 2,7 % durante un período de prueba de cuatro semanas. La composici3n de acuerdo con la presente invenci3n se muestra en los lotes A-D. Los lotes A y B muestran que el contenido de humedad de la composici3n en las cápsulas de GD es del 3,1 % al 2,7 % en el lote A y del 1,9 % al 2,6 % en el lote B. Esto demuestra que las composiciones de vehículo de linaclotida de la presente invenci3n tienen un nivel comparable del contenido de humedad y, en algunos casos, un contenido de producto de degradaci3n inferior al encontrado en la formulaci3n comercialmente disponible durante el mismo período de prueba, en ausencia de estabilizadores adicionales. Las composiciones en forma de comprimidos mostradas en los lotes C y D. El lote C también demuestran un nivel de contenido de humedad comparable al de la formulaci3n de linaclotida comercialmente disponible durante el mismo período de prueba.

Ejemplo 4 - Determinaci3n del contenido de impurezas/productos de degradaci3n por RP-HPLC-UV en composiciones y formulaciones de vehículo de linaclotida

El contenido de linaclotida y cualquier impureza en las composiciones y formulaciones del vehículo de linaclotida se determin3n mediante RP-HPLC-UV. En este ejemplo, se analiz3 el nivel de impurezas y

productos de degradación, distintos del contenido de multímeros, en las composiciones de vehículo de linaclotida y una formulación de linaclotida comercialmente disponible. Las composiciones para el ensayo se prepararon como se describe en el Ejemplo 1.

La linaclotida se eluyó aplicando distintas concentraciones de disolvente orgánico. Se utilizó un gradiente con una cantidad creciente de acetonitrilo para la separación en una columna C18. La elución de la proteína se monitoreó por absorción de UV a una longitud de onda de 227 nm. La cuantificación se llevó a cabo utilizando un método estándar externo. La calibración de un solo punto se realizó utilizando la media de 4 inyecciones.

Preparación de disolvente

Solución de dihidrogenofosfato de potasio, pH 7,0

Se disolvieron aproximadamente 13,61 g de dihidrogenofosfato de potasio en 800 mL de agua. El pH se ajustó con hidróxido de sodio 4 M a un pH de $7,0 \pm 0,1$. La solución se llenó hasta 1000 mL con agua. Los volúmenes se ajustaron según fuera necesario. El disolvente se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Fase móvil A: Agua + ácido trifluoroacético al 0,05 % (v/v)

Se agregó 1,0 mL de TFA a 1800 mL de agua en un matraz volumétrico y se llenó hasta 2000 mL. Los volúmenes se ajustaron si era necesario.

Fase móvil B: Acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,05 % (v/v)

Se agregaron 0,5 mL de TFA a 800 mL de acetonitrilo en un matraz aforado y se llenó hasta 1000 mL.

Los volúmenes se ajustaron si era necesario.

Preparación de la muestra para linaclotida y el estándar de referencia

Se preparó una solución de prueba de linaclotida disolviendo linaclotida (se tuvo en cuenta el contenido de la sustancia de referencia) en un disolvente helado hasta una concentración final de $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ (por ejemplo, pesar aprox. 2,5 mg de linaclotida en un matraz volumétrico de 25 mL y hasta el volumen requerido con disolvente).

Preparación de la muestra para la formulación de linaclotida:

Las formulaciones de vehículo de linaclotida se pesaron en un vaso de precipitados, después de la adición del disolvente helado a una concentración objetivo de $100\text{ }\mu\text{g}$ de linaclotida por mL, las muestras se extrajeron en un agitador magnético durante 15 minutos. La suspensión obtenida se centrifugó a $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 min a 21380 rcf (15,000 rpm) utilizando tubos Eppendorf de 2 mL (PP, desecho). El sobrenadante transparente se utilizó para el análisis.

Preparación de la muestra para cápsulas

Para la determinación de impurezas y productos de degradación de linaclotida en preparaciones de linaclotida, se combanaron y homogeneizaron los pélets de no menos de cinco cápsulas.

Se pesaron en un vaso de precipitados los pélets del fármaco del conjunto de pélets, después de la adición del disolvente congelado a una concentración objetivo de $100\text{ }\mu\text{g}$ de linaclotida por mL, las muestras se extrajeron en un agitador magnético durante 15 minutos. La suspensión obtenida se centrifugó a $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 min a 21380 rcf (15,000 rpm) utilizando tubos Eppendorf de 2 mL (PP, desecho). El

sobrenadante transparente se utilizó para el análisis posterior.

Tabla 8.

Ingredientes		A			B			C			D			E		
5	Linaclotida [mg]	2,65			2,65			0,13			0,13			-		
	Syloid® XDP3050 [mg]	1000			1000			49,87			49,87			-		
10	HCl pH 1,7 [mL]	1000			1000			-			-			-		
	Lactosa 200 DFE	-			-			14,0			14,0			-		
	L-HPC LH-11	-			-			16,0			16,0			-		
15	Polvo anhidro Emcompress							14,0			14,0					
	Croscarmelosa sódica	-			-			5,0			5,0			-		
	Estearato de magnesio	-			-			1,0			1,0			-		
20	T= x semanas a 40 °C	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4	0	1	4
	% de área de linaclotida por el método RP- HPLC	99,2	98,7	98,0	99,1	98,7	98,5	98,3	96,8	94,5	98,3	N/A	81,3	97,8	N/A	96,9
	Suma del % de áreas de los productos de degradación (diferentes a los multímeros)	0,8	1,3	2,0	0,9	1,3	1,5	1,7	3,2	5,5	1,7	N/A	18,1	2,2	N/A	3,1

A= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

B= Cápsulas de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 3 x 2 g de desecante

C= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE con 2 g de desecante en la tapa del contenedor de HDPE.

D= Comprimidos de GD con 290 µg de linaclotida en frasco de HDPE en frasco de vidrio con rosca sin desecante.

E= Formulación de linaclotida comercialmente disponible.

La formulación de linaclotida comercialmente disponible comprende 290 µg de linaclotida en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas también contienen generalmente celulosa microcristalina, hipromelosa, cloruro de calcio dihidratado y leucina. La cubierta de la cápsula comprende óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y gelatina. La formulación de linaclotida comercialmente disponible se empaqueta en un frasco de HDPE blanco con un sello de garantía y una taparrosca a prueba de niños, junto con uno o más sobres de desecante que contienen gel de sílice. El cloruro de calcio dihidratado y la leucina están presentes como estabilizadores adicionales que no están presentes en las formulaciones

de linaclotida de acuerdo con la presente invención preparadas en el Ejemplo 1.

El nivel de impurezas y productos de degradación se muestra en la fila inferior de la Tabla 8 como Suma de los % de áreas de los Productos de Degradación (diferentes a los multímeros). La formulación de linaclotida comercialmente disponible se muestra en el Lote E. En el presente documento, el nivel de impurezas y productos de degradación en la formulación comercialmente disponible se encuentra entre el 2,2 % y el 3,1 % durante 4 semanas. La composición de acuerdo con la presente invención se muestra en los lotes A-D. Los lotes A y B muestran que el nivel de impurezas y productos de degradación de la composición en cápsulas de GD es del 0,8 % al 2,0 % en el lote A y del 0,9 % al 1,5 % en el lote B. Esto demuestra claramente que las composiciones proporcionadas por la presente invención tienen un contenido de multímeros significativamente menor que la formulación de linaclotida comercialmente disponible durante el mismo período de prueba. Las composiciones en forma de comprimidos mostrados en los lotes C y D tenían concentraciones más altas de multímeros que la formulación de linaclotida comercialmente disponible durante el mismo período de prueba.

Ejemplo 5 - Disolución de las formulaciones de vehículo de linaclotida

La disolución de linaclotida se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la FDA. En particular, el ensayo de disolución de las cápsulas de GD que comprenden gránulos de la composición de vehículo de linaclotida de acuerdo con la presente invención se ensayó de acuerdo con el método de cesta de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica).

Se agregó una forma de dosificación de vehículo de linaclotida preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 a un medio de disolución que comprende la solución amortiguadora de fosfato de 50 mM a pH 4,5. La solución se agitó después a 50 rpm y las muestras se tomaron a intervalos de tiempo de 5, 10, 15 y 20 minutos.

Las formas de dosificación se almacenaron a 40 °C al 75 % de humedad relativa durante 0 y 4 semanas antes de la prueba de disolución.

El análisis de muestra se realizó usando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). La linaclotida se eluyó aplicando distintas concentraciones de disolvente orgánico. Se utilizó un gradiente con una cantidad creciente de acetonitrilo para la elución en una columna C18. La elución de la proteína se monitoreó por absorción de UV a una longitud de onda de 208 nm. La cuantificación se llevó a cabo utilizando un método estándar externo. Se realizó una calibración de cuatro puntos.

Como se puede ver en los resultados de la disolución, las composiciones de vehículo de linaclotida de acuerdo con la presente invención tienen un perfil de disolución comparable con la formulación de linaclotida comercialmente disponible en el intervalo de tiempo de 20 minutos tanto en T=0 (Figura 1) como en T=4 (Figura 2). En particular, la formulación de vehículo de linaclotida de Syloid® XDP 3050 y 2 g de desecante tiene un mejor perfil de disolución de 5 a 10 minutos en T=0 que la formulación comercialmente disponible (Figura 1).

Ejemplo 6 - Comparación del área de superficie de las composiciones de vehículos de linaclotida

En el siguiente ejemplo, las composiciones de vehículo de linaclotida de área de superficie relativamente alta proporcionadas por la presente invención se compararon con un vehículo Suglet de área

de superficie relativamente baja. Los lotes se evaluaron a T=0 días, T=7 días a 40 °C T=9 días a 40 °C.

Tabla 9.

Ingredientes	Grupo 1 (Suglets)						Grupo 2 (Syloid)					
	Todas las cantidades en mg											
Lote	1			2			3			4		
Linaclotida	740			740			30			30		
Hipromelosa	1750			1750								
Trehalosa				4430								
Syloid® 244 FP							10000					
Syloid® XDP 3050										10000		
Suglets 500/600	241900			241900								
Disolución de HCl pH 2,2	254000			254000			10000			10000		
Observaciones												
T = x días	0	7d / 40° C	9d /25 °C	0	7d / 40° C	9d /25 °C	0	7d /40°C	9d /25 °C	0	7d /40°C	9d /25 °C
% de área de linaclotida por el método RP-HPLC	97,7	69,5	90,3	97,7	54,1	87,4	99,2	98,7	98,9	99,1	98,7	98,9
Suma de los productos de degradación (diferentes a los multímeros). % de área	2,3	30,5	9,7	2,3	45,9	12,6	0,8	1,3	1,1	0,9	1,3	1,1
% de área de multímeros	2,6	2,2	3,5	2,3	2,3	4,1	1,7	1,7	1,8	1,3	1,1	1,1
[%] de humedad	2,9	2,1	1,9	3,3	3,0	3,0	2,1	2,3	2,5	2,5	1,8	1,5

La Tabla 9 muestra una comparación del área de superficie entre el Grupo 1 que comprende linaclotida en Suglets, un vehículo de área de superficie relativamente pequeña, y el Grupo 2, las composiciones de superficie relativamente más grande. Las Suglets utilizadas en este ejemplo tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 500 a 600 micrómetros. El área de superficie de las Suglets 500/600 está generalmente en la región de 0,015 m²/g a 0,010 m²/g, que es sustancialmente menor que el área de superficie de los Syloid usados en este ejemplo.

Se usaron dos Syloid diferentes en el Grupo 2 que ofrecen áreas de superficie ligeramente diferentes (Syloid® 244 FP = 300 m²/g y Syloid® XDP 3050 = 320 m²/g). Se realizó una evaluación entre los dos grupos con base en los siguientes parámetros: 1) contenido de multímeros, 2) niveles de impurezas y productos de degradación. Estos dos parámetros se evaluaron y analizaron como se ha descrito previamente en los ejemplos 2 y 4 anteriores. Las composiciones se prepararon como se describió previamente en el Ejemplo 1.

Los niveles de contenido de los multímeros y los niveles de impurezas y productos de degradación

de las composiciones del Grupo 2 fueron significativamente más bajos que los niveles observados en el Grupo 1. En particular, los niveles de multímeros para el Grupo 2, Lote 3 fueron del 1,7 % al 1,8 % durante 9 días. Para el Lote 4, los niveles de los multímeros fueron del 1,3 % al 1,1 % durante 9 días. Esto se comparó con el Grupo 1, los niveles de los multímeros del Lote 1 de 2,6 % a 3,5 % y los niveles de los multímeros del Lote 2 del 2,3 % al 4,1 %.

Adicionalmente, al observar los resultados con respecto a las impurezas y los productos de degradación, podemos ver que para el Grupo 2, Lote 3, los niveles fueron del 0,8 % al 1,1 % durante 9 días. Para el Lote 4, los niveles fueron del 0,9 % al 1,1 % durante 9 días. Esto se compara con el Grupo 1, los niveles del Lote 1 del 2,3 % al 9,7 % y los niveles del Lote 2 del 2,3 % al 12,6 %.

Por consiguiente, las composiciones de vehículo Linaclotida-Syloid, como se proporciona en la presente invención, proporcionan claras ventajas con respecto a los niveles de las impurezas y los productos de degradación y la formación de multímeros en comparación con el uso de vehículos de área de superficie más pequeña tales como las Suglets.

Ejemplo 7. 6 Meses de estabilidad de las composiciones de vehículo Linaclotida-Syloid

Se investigó la estabilidad de las composiciones de Linaclotida-Syloid. Los gránulos secos que comprenden la composición Linaclotida-Syloid como se describe en la presente se prepararon como se describió previamente en el Ejemplo 1 y posteriormente se ensayaron después de 6 meses de almacenamiento.

Tabla 10.

Ingredientes	Grupo 1 (Gránulos)					
Lote	1		2		3	
Todas las cantidades en mg						
Linaclotida [mg]	2655		2655		2655	
Syloid® XDP 3050 [mg]	1000100		1000100		1000100	
Disolución de HCl pH 1,7	1010000		1010000		1010000	
Observaciones						
T [meses]	0	6	0	6	0	6
% de área de linaclotida por método RP-HPLC	99,4	98,5	99,3	98,4	99,3	98,4
Suma del % de áreas de los productos de degradación (diferentes a los multímeros)	0,6	1,5	0,7	1,6	0,7	1,6
Suma del % de área de los multímeros	1,1	1,1	1,4	1,3	1,2	1,3
[%] de humedad	0,9	1,9	2,5	2,5	2,9	2,7

La Tabla 10, anterior, muestra los resultados de las pruebas de estabilidad durante 6 meses usando tres lotes de gránulos secos que comprenden las composiciones de linaclotida de acuerdo con la presente

invención. Se realizó una evaluación entre los dos grupos con base en los siguientes parámetros: 1) contenido de multímeros, 2) niveles de impurezas y productos de degradación. Estos dos parámetros se evaluaron y analizaron como se ha descrito previamente en los ejemplos 2 y 4 anteriores.

Los resultados muestran que los niveles de los productos de degradación de los tres lotes después de 6 meses eran comparables y no habían mostrado ningún signo de aumento significativo entre los lotes: 1,5 % (Lote 1) vs. 1,6 % (Lote 2) vs. 1,6 % (Lote 3), y sigue siendo relativamente bajo.

Además, los niveles de multímeros en los tres lotes después de 6 meses eran comparables y no habían mostrado ningún signo de aumento significativo entre los lotes: 1,1 % (Lote 1) vs. 1,3 % (Lote 2) vs. 1,3 % (Lote 3), y sigue siendo relativamente bajo.

Ejemplo 8 - Comparación de composiciones de vehículo de linaclotida que comprenden Syloid® XDP 3150 o Syloid® XDP 3050

Se investigó una comparación entre diferentes efectos de diferentes Syloid en las composiciones de Linaclotida-Syloid. Se compararon dos formulaciones de Syloid. La linaclotida se adsorbió en Syloid® XDP 3150 o Syloid® XDP 3050. Estos se prepararon como se describió previamente en el Ejemplo 1.

Tabla 11.

Ingredientes	Gránulos en frasco con rosca sin desecante				Gránulos en tapas de GD en frascos de HDPE con 1,5 g de desecante					
Lote	1		2		3			4		
	Todas las cantidades en mg									
Linaclotida	2650		2640		2650			2640		
Syloid® XDP 3050	1000				1000					
Syloid® XDP 3150			1000					1000		
Disolución de HCl pH 1,7										
Observaciones										
T [semanas]	0	4	0	4	0	4	10	0	4	10
% de área de linaclotida por método RP-HPLC	99,5	97,8	99,4	98,3	99,6	98,3	97,6	99,6	99,1	98,3
Suma de los productos de degradación (diferentes de los multímeros). % de Área	0,5	2,2	0,6	1,7	0,4	1,7	2,4	0,4	0,9	1,7
Suma de los multímeros. % de Área	1,0	1,4	1,3	1,9	0,7	1,1	1,9	0,9	1,3	1,9
[%] de humedad	2,7	2,8	2,5	3,1	2,7	2,8	3,3	2,7	2,6	3,2

La Tabla 11 muestra los resultados de una comparación entre dos formulaciones de Syloid. La linaclotida se adsorbió ya sea en Syloid® XDP 3150 o Syloid® XDP 3050 y se preparó como gránulos secos o se encapsuló en cápsulas de GD. La comparación entre las formulaciones se realizó utilizando los siguientes parámetros: 1) contenido de multímeros, 2) niveles de impurezas y productos de degradación. Estos dos parámetros se evaluaron y analizaron como se ha descrito previamente en los ejemplos 2 y 4 anteriores.

El lote 1 que comprende linaclotida adsorbida en Syloid® XDP 3050 y el Lote 2, que comprende

linaclotida adsorbida en Syloid® XDP 3150 demuestra niveles comparables de formación de multímeros en el mes 1 (1,4 % frente a 1,9 %). Estos lotes muestran también niveles comparables de impurezas y productos de degradación (2,2 frente al 1,7 %) durante el mismo período de prueba.

Las cápsulas se evaluaron en un período de 10 semanas. El lote 3, que comprende cápsulas de GD de linaclotida adsorbida en Syloid® XDP 3050 y el lote 2, que comprende cápsulas de GD de linaclotida adsorbida en Syloid® XDP 3150, demuestra niveles comparables de formación de multímeros a las 10 semanas (1,9 % frente a 1,9 %). Estos lotes también muestran niveles comparables de impurezas y productos de degradación (2,4 % frente a 1,7 %) durante el mismo período de prueba.

Además, este análisis se realizó en una formulación encapsulada que se había almacenado usando un nivel reducido de desecante (1,5 g en comparación con 2 g o 6 g de desecante). Esto demuestra que las formulaciones de vehículos de linaclotida que utilizan diferentes vehículos de Syloid son estables con un contenido de desecante reducido.

Ejemplo 9 - Comparación de las composiciones encapsuladas de linaclotida en ausencia de un desecante

Se realizó un análisis de las composiciones de vehículo de linaclotida encapsuladas en una cápsula de GD y almacenadas en frascos de HDPE bajo nitrógeno con y sin desecante. Las composiciones encapsuladas se compararon con los gránulos secos. Los resultados son presentados en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12.

Ingredientes	Grupo 1 (Gránulos)						Grupos 2 (cápsulas de GD) con/sin desecante				
	Todas las cantidades en mg										
Lote	1		2		3		4		5		
Linaclotida	180		40		40		180		180		
Syloid XDP 3050	45000		10000		10000		45000		45000		
Disolución de HCl pH 2,2	60000		10000				60000		60000		
Disolución de HCl pH 1,7					10000						
Observación							GD; 2 g de des.		GD; sin des.		
T = x días		0	7d /40°C	0	7d /40°C	0	7d /40°C	0	7d /40°C	0	7 d/40 °C
% de área de linaclotida por el método RP-HPLC		98,6	98,2	99,2	98,7	99,6	99,2	99,4	99,1	99,3	99,0
Suma del % de áreas de los productos de degradación (diferentes a los multímeros)		1,4	1,8	0,8	1,3	0,4	0,8	0,6	0,9	0,7	1,0
% de área de multímero		1,2	1,4	1,2	0,9	1,2	1,0	1,1	1,2	1,1	1,6
[%] de humedad		1,9	1,8	1,6	1,5	1,9	1,5	3,4	3,7	4,4	4,6

La Tabla 12 muestra los resultados de una comparación de las composiciones de vehículo de linaclotida. El lote 4 representa una composición de vehículo de linaclotida encapsulada en cápsulas de GD almacenadas en frascos de HDPE bajo nitrógeno con un desecante. El lote 5 representa una composición de vehículo de linaclotida encapsulada en cápsulas de GD almacenadas en frascos de HDPE bajo nitrógeno sin un desecante. Los lotes 1-3 son gránulos secos que comprenden una composición de vehículo equivalente de linaclotida.

La comparación entre las formulaciones se realizó utilizando los siguientes parámetros: 1) contenido de multímeros, 2) niveles de impurezas y productos de degradación. Estos dos parámetros se evaluaron y analizaron como se ha descrito previamente en los ejemplos 2 y 4 anteriores.

Como se puede ver, las composiciones de vehículo de linaclotida encapsuladas demuestran niveles comparables de productos de degradación, formación de multímeros y contenido de humedad. En particular, el Lote 4 y el Lote 5 no difieren significativamente en el contenido de multímeros (1,2 % frente a 1,6 %), productos de degradación (0,9 % frente a 1,0 %) o contenido de humedad (3,7 % frente a 4,6 %) durante un período de 7 días, mostrando que las composiciones encapsuladas con o sin desecante son comparables. En particular, los lotes 4 y 5 demuestran niveles de producto de degradación comparables, y en algunos casos, más bajos que las preparaciones de gránulos secos (0,9 % y 1,0 %, para los lotes 3 y 4, frente a 1,8 %, 1,3 % y 0,8 % para los lotes 1 a 3).

Esto demuestra que las composiciones de vehículo de linaclotida son estables incluso cuando se encapsulan en ausencia de un desecante. Esto es ventajoso, ya que tales composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden usar en sobres o similares.

Ejemplo 10 - Combinación de Syloid® XDP 3150 y Syloid® AL-1 FP

Asimismo, se preparó una combinación de linaclotida que comprende Syloid® AL-1FP y Syloid® XDP 3150, como se describe previamente en el Ejemplo 1 y se analizó posteriormente. Los resultados se pueden ver en la Tabla 13.

Tabla 13.

Ingredientes	Gránulos en frasco con rosca sin desecante.					Gránulos en cápsulas de GD en frascos de HDPE sin desecante	
	1	2	3	4	5	6	7
Lote	1	2	3	4	5	6	7
Linaclotida	4,11	8,46	11,95	3,91	2,46	3,91	2,46
Syloid® XDP 3150	X	X	X	X	X	X	X
Syloid® AL -1FP	-	-	-	X	X	X	X
Disolución de HCl pH 1	X	X	X	X	X	X	X
T = x días	0	0	0	0	0	0	0
Observación				5% AL	67% AL	5% AL	67% AL
% de área de linaclotida por método RP-HPLC	99,5	99,8	99,8	99,3	99,4	99,4	97,0

Suma del % de áreas de los productos de degradación (diferentes a los multímeros)	0,5	0,2	0,2	0,7	0,6	0,6	3,0
% de área de multímero	0,6	0,3	0,4	0,6	0,6	0,5	0,7
[%] de humedad	1,6	3,1	3,2	1,7	2,6	4,2	5,8

La Tabla 13 muestra una comparación de las composiciones de linaclotida que contienen Syloid® XDP 3150 (lotes 1, 2 y 3) o una combinación de Syloid® XDP 3150 y Syloid® AL-1FP (lotes 4 y 5), en una composición de acuerdo con la presente invención. Los lotes 6 y 7 muestran una comparación de una composición de linaclotida que contiene una combinación de Syloid® XDP 3150 y Syloid® AL-1 FP encapsulada en cápsulas de GD y empacada en frascos de HDPE sin desecante bajo nitrógeno como se describió previamente en el Ejemplo 1.

La comparación entre las formulaciones se realizó utilizando los siguientes parámetros: 1) contenido de multímeros, 2) niveles de impurezas y productos de degradación. Estos dos parámetros se evaluaron y analizaron como se ha descrito previamente en los ejemplos 2 y 4 anteriores.

Los lotes 6 y 7 comprenden 5 % o 67 % de Syloid® AL-1 FP, respectivamente. Los resultados de los lotes 6 y 7 sugieren que es preferible un contenido menor (5 %) de Syloid® AL-1 FP, con respecto a los productos de degradación (0,6 % frente a 3,0 %) y la formación de multímeros (0,5 % frente a 0,7 %).

La presencia de una combinación de Syloid® AL-1FP 5 % y Syloid® XDP 3150 como en los lotes 4 y 5 no tiene un efecto significativo sobre el nivel del producto de degradación o la formación de multímeros, en comparación con las composiciones que comprenden un solo vehículo de Syloid (lotes 1, 2 o 3), teniendo todos los lotes 1 a 5 niveles comparables de productos de degradación y contenido de multímeros. En particular, el lote 4 tiene un nivel de producto de degradación y un contenido de multímeros de 0,7 % y 0,6 %, respectivamente. El lote 5 tiene un nivel de producto de degradación y un contenido de multímeros de 0,5 % y 0,6 %, respectivamente. El lote 1 tiene un nivel de producto de degradación y un contenido de multímeros de 0,5 % y 0,6 %, respectivamente. El lote 2 tiene un nivel de producto de degradación y un contenido de multímeros de 0,2% y 0,3%, respectivamente. El lote 3 tiene un nivel de producto de degradación y un contenido de multímeros de 0,2% y 0,4%, respectivamente.

Estos resultados demuestran que las composiciones de vehículo de linaclotida de acuerdo con la presente invención son estables y no requieren el uso de estabilizadores adicionales o similares.

Ejemplo 11 - Preparación de composiciones alternativas de vehículo de linaclotida

Se prepararon composiciones de vehículo de linaclotida a 4, 8 y 12 mg/g de vehículo.

Se preparó una solución madre de linaclotida agregando 0,5 g de linaclotida en un matraz Schott de 500 mL y después se agregaron 200 g de solución de HCl (pH 1,7). La solución se agitó usando un agitador magnético durante 30 minutos hasta que la linaclotida se disolvió y la solución fue transparente.

Preparación del lote 813392:

Se pesaron 25 g de HPC-SSL en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 25 g de solución madre de linaclotida en el HPC-SSL durante aproximadamente 60 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. La mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante

aproximadamente 5 minutos. El líquido ligeramente amarillo resultante se transfirió a una placa de vidrio.

Preparación del lote 813393:

Se pesaron 25 g de CompactCel P204 en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 25 g de solución madre de linaclotida sobre el CompactCel P204 durante aproximadamente 60 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. La mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante aproximadamente cinco minutos. La pasta pegajosa blanca resultante se transfirió a una placa de vidrio.

Preparación del lote 813395:

Se pesaron 25 g de Kollidon VA 64 en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 25 g de solución madre de linaclotida sobre el Kollidon VA 64 durante aproximadamente 60 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. La mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante aproximadamente cinco minutos. El material líquido ligeramente rojizo resultante se transfirió a una placa de metal.

Los tres lotes (813392, 813393 y 813395) se secaron en un secador al vacío a 40 °C y una presión de 10 mbar (1 kPa) durante la noche. Los tres lotes se sacaron de sus respectivas placas y posteriormente se molieron durante 5 minutos en un mortero de plástico. Se tomó una muestra de 5 g de cada lote para una medición del LOD - el material restante se llenó en un matraz de vidrio con rosca de 125 mL para una prueba analítica posterior.

La Tabla 14 muestra las composiciones específicas de la composición de vehículo de linaclotida granulada alternativa producida de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento. La Tabla 14 muestra la composición de linaclotida formulada en HPC-SSL, CompactCel P204 y Kollidon VA 64.

Tabla 14. Linaclotida formulada en materiales alternativos de vehículo

Ingredientes	Cantidad (g)		
	813392	813393	813395
Linaclotida	0,5	0,5	0,5
Disolución de HCl (g)	200	200	200
Concentración (linaclotida/solución madre) mg/g	2,49	2,49	2,49
Solución madre (g)	25	25	25
HPC-SSL (g)	25	-	-
CompactCel P204 (g)		25	
Kollidon VA 64 (g)	-	-	25
Concentración (linaclotida/gránulos) mg/g	2,49	2,49	2,49
Secado al vacío (durante la noche)	40 °C/10 mbar (1 kPa)	40 °C/10 mbar (1 kPa)	40 °C/10 mbar (1 kPa)

Trituración (mortero de plástico)	~ 5 min	~ 5 min	~ 5 min
Observaciones (LOD <2,5%)	2,38%	1,67%	2,05%

5

Ejemplo 12 - Segunda preparación de composiciones alternativas de vehículo de linaclotida

En este ejemplo se utilizó una concentración diferente de la solución madre de linaclotida.

CompactCel P204

Se preparó una solución madre de linaclotida agregando 0,220 g de linaclotida en un matraz Schott y después se agregaron 24 g de solución de HCl (pH 1,7). La solución se agitó usando un agitador magnético durante 30 minutos hasta que la linaclotida se disolvió y la solución fue transparente.

Preparación del lote 813476:

Se pesaron 25 g de CompactCel P204 en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 6 g de solución madre de linaclotida sobre CompactCel P204 durante aproximadamente 30 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. Durante la aspersión, la mezcla se agitó. Posteriormente, la mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante aproximadamente 5 minutos después de que se introdujo toda el agua por aspersión. Las partículas gruesas blancas resultantes se transfirieron a una placa de vidrio.

Preparación del lote 813477:

Se pesaron 50 g de CompactCel P204 en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 25 g de solución madre de linaclotida sobre el CompactCel P204 durante aproximadamente 60 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. Durante la aspersión, la mezcla se agitó. Después, la mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante aproximadamente cinco minutos después de que se introdujo toda el agua por aspersión. El material esponjoso blanco resultante se transfirió a una placa de vidrio

Copovidona VA64

Se preparó una solución madre de linaclotida agregando 0,220 g de linaclotida en un matraz Schott y después se agregaron 20 g de solución de HCl (pH 1,7). La solución se agitó usando un agitador magnético durante 30 minutos hasta que la linaclotida se disolvió y la solución fue transparente.

Preparación del lote 813479:

Se pesaron 25 g de Copovidona VA 64 en el recipiente de 250 mL de un mezclador Mini-Diosna. Se rociaron 5 g de solución madre de linaclotida sobre el Copovidona VA 64 durante aproximadamente 30 segundos usando una boquilla de aspersión de 0,4 mm. Durante la aspersión, la mezcla se agitó. Después, la mezcla se agitó (mezclador a 500 rpm, triturador a 750 rpm) durante aproximadamente cinco minutos después de que se introdujo toda el agua por aspersión. El material pegajoso blanco resultante se transfirió a una placa de vidrio.

Los tres lotes (813476, 813477 y 813479) se secaron en un secador al vacío a 40 °C y una presión de 10 mbar (1 kPa) durante la noche. Los tres lotes se sacaron de sus respectivas placas y posteriormente

se molieron durante 5 minutos en un mortero de plástico. Se tomó una muestra de 2 g de cada lote para una medición de LOD.

Los tres lotes se cargaron en cápsulas de tamaño 1 usando un dispositivo de llenado de cápsulas Aponorm.

La Tabla 15 muestra la composición de linaclotida formulada en CompactCel P204 (813476 y 813477) y Kollidon VA 64 (813479).

Tabla 15. Linaclotida formulada en materiales alternativos de vehículo

Ingredientes	Cantidad (g)		
	813476	813477	813479
Linaclotida	0,220	0,220	0,5
Disolución de HCl (g)	24	24	20
Concentración (linaclotida/solución madre) mg/g	9,1	9,1	10,9
Solución madre (g)	6	6	5
CompactCel P204 (g)	25	50	
Kollidon VA 64 (g)	-	-	25
Concentración (linaclotida/gránulos) mg/g	2,08	1,04	2,09
Secado al vacío (durante la noche)	40 °C/10 mbar (1 kPa)	40 °C/10 mbar (1 kPa)	40 °C/10 mbar (1 kPa)
Trituración (mortero de plástico)	~ 5 min	~ 5 min	~ 5 min
Observaciones (LOD <2,5%)	1,52%	1,31%	2,14%

La Tabla 16 muestra los detalles de las cápsulas de tamaño 1 llenas de lotes de formulación de linaclotida (813476, 813477 y 813479) usando el dispositivo de llenado de cápsulas Aponorm.

Tabla 16. Composición de la cápsula

	813476	813477	813479
Cantidad objetivo de linaclotida por cápsula (mg)	139,4	139,4	69,4
60 cápsula vacías (g)	4,51	4,56	3,02
60 cápsula llenas (g)	17,67	12,99	10,77

Ejemplo 13 - Estabilidad de las composiciones de vehículo de linaclotida preparadas mediante secado al vacío

Este ejemplo se refiere al uso de un desecante externo en la estabilidad de las composiciones de vehículo de linaclotida junto con una investigación adicional en el uso de un Syloid adicional (AL-1FP) en las composiciones de vehículo de linaclotida descritas en el presente documento.

Materiales

5

Materiales	
API linaclotida de Selectchemie	
Syloid XDP 3150	
Syloid AL-1 FP	
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1	
Cápsula de gelatina dura, tamaño 2	

10

Resumen del proceso de preparación

Disolución de Linaclotida (2,38 mg/g)

Se pesaron 0,143 g de linaclotida en un frasco Schott de 0,2 L. Se agregaron una barra de agitación magnética y 60 g de solución de HCl (pH = 1,7). La mezcla se agitó en un agitador magnético durante 0,5 h. El pH se controló a pH = 1,7. La solución madre se dividió en dos frascos Schott de 0,1 L.

15

Disolución de Linaclotida (3,25 mg/g)

Se pesaron 0,098 g de linaclotida en un frasco Schott de 0,1 L. Se agregaron una barra de agitación magnética y 30 g de solución de HCl (pH = 1,7). La mezcla se agitó en un agitador magnético durante 0,5 h. El pH se controló a pH = 1,7.

20

Granulación y secado de linaclotida (lote de 2,38 mg/g)

Se pesaron 2 x 30 g de Syloid XDP 3150 en una caja de acero y se transfirieron al recipiente de 0,25 L de un mezclador Diosna. Cada vez, se rociaron 30 g de la solución madre de linaclotida sobre el Syloid durante aproximadamente 6 min con agitación. Se enjuagaron un frasco Schott, un tubo y una boquilla de aspersión con 5 mL de solución de HCl, pH = 1,7. Las mezclas húmedas se agitaron durante 5 min más. Las mezclas húmedas se combinaron y se secaron en una cabina de vacío durante ~ 17 h a 40 °C y 10 mbar (1 kPa). El contenido de agua se comprobó mediante LOD 2,0 %.

25

Granulación y secado de linaclotida (lote de 3,25 mg/g)

Se pesaron 30 g de Syloid XDP 3150 en una caja de acero y se transfirieron al recipiente de 0,25 L del mezclador Diosna. Se rociaron 30 g de solución de linaclotida sobre el Syloid durante aproximadamente 6 min con agitación. Se enjuagaron un frasco Schott, un tubo y una boquilla de aspersión con 5 mL de solución de HCl pH: 1,7. La mezcla húmeda se agitó durante 5 min más. La mezcla húmeda se secó en una cabina de vacío durante ~ 17 h a 40 °C y al final 10 mbar (1 kPa). El contenido de agua se comprobó mediante LOD 2,5 %.

30

Mezcla de linaclotida (lote de 2,49 mg/g con Syloid AL-1FP al 10 %)

Se pesaron 25,000 g de un lote existente de gránulos que comprendían un contenido de API linaclotida de 2,49 mg/g (lote 812899) y 2,500 g de Syloid AL-1FP (LOD presecado al 0,1 %) en un frasco de vidrio con rosca de 125 mL. La mezcla se mezcló durante 15 min a 42 rpm usando un mezclador Turbula T2C. El contenido de agua se comprobó mediante LOD 2,5 %.

35

Cápsulas de linaclotida, lote 812959 (lote 812899 + Syloid AL-1FP al 10 %)

Se llenaron completamente 120 cápsulas de GD, tamaño 1 con el lote 812959 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Se llenaron manualmente 5 cápsulas de GD de tamaño 1 con el lote 812959. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controladas en 5 frascos de HDPE (20 piezas) y 2 frascos de vidrio con rosca (5 piezas y 20 piezas). Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

Cápsulas de linaclotida, lote 812968 (lote 812968)

Se llenaron completamente 125 cápsulas de GD, tamaño 1 con el lote 812968 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controladas en 5 frascos de HDPE (20 piezas) y 2 frascos de vidrio con rosca (5 piezas y 20 piezas). Se colocó una bolsa de desecante de 1,5 g en todos los frascos de HDPE. Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

Cápsulas de linaclotida, lote 812975 (lote 812968)

Se llenaron completamente 120 cápsulas de GD, tamaño 1 con el lote 812968 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controladas en 5 frascos de HDPE (20 unidades) y 1 frasco de vidrio con rosca (20 unidades). Se colocó una bolsa con desecante de 2,0 g en todos los frascos de HDPE. Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

Cápsulas de linaclotida, lote 812976 (lote 812968)

Se llenaron completamente 120 cápsulas de GD, tamaño 1 con el lote 812968 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controladas en 5 frascos de HDPE (20 unidades) y 1 frasco de vidrio con rosca (20 unidades). Se colocó una bolsa con desecante de 3,0 g en todos los frascos de HDPE. Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

Cápsulas de linaclotida, lote 812969 (lote 812969)

Se llenaron manualmente 120 cápsulas de GD de tamaño 1 al 73 % (objetivo 93,6 mg) con el lote 812969. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controlada en 5 frascos de HDPE (20 unidades) y 2 frascos de vidrio con rosca (5 unidades y 15 unidades). Se colocó una bolsa con desecante de 2,0 g en todos los frascos de HDPE. Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

Cápsulas de linaclotida, lote 812977 (lotes 812968)

Se llenaron completamente 115 cápsulas de GD, tamaño 2 con el lote 812969 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Se llenaron manualmente 5 cápsulas de GD de tamaño 2 con el lote 812969. Las cápsulas se llenaron en condiciones de humedad controlada en 5 frascos de HDPE (20 unidades) y 2 frascos de vidrio con rosca (5 unidades y 15 unidades). Se colocó una bolsa con desecante de 2,0 g en todos los frascos de HDPE. Todos los sistemas de contenedores se limpiaron con nitrógeno.

La composición y la descripción general de los lotes se pueden ver en las tablas 17 y 18.

Tabla 17. Composición y descripción general de lotes de gránulos de linaclotida y cápsulas de gelatina dura de 290 µg/cps

	Componente	Grupo 1 (Gránulos)	Grupos 2 (Cáps. de GD)			Grupo 1 (Gránulos)	Grupos 2 (Cáps. de GD)	
	Núm. de lote	812968 (I)	812968 (II)	812975 (III)	812976 (IV)	812969 (V)	812969 (VI)	812977(VII)
5	API Linaclotida [mg]	143	Lote de gránulos (I) 812968			98	Lote de gránulos (V) 812969	
	Syloid 3150 (material del núcleo) [g]	60				30		
	Disolución de HCl pH 1,7 [g]	60				30		
10	Contenido de Linaclotida calculado [mg/g]	2,38				3,26		
	Tamaño de la cápsula	n.a.	1	1	1	n.a.	1	2
	Nivel de llenado [%]	n.a.	100	100	100	n.a.	-73	~ 100
15	Frasco de HDPE		X	X	X		X	X
	Frasco de vidrio con rosca	X				X		
	Desecante en sobre (desecante externo)	-	1,5	2,0	3,0	-	2,0	2,0

20 **Tabla 18.** Composición y descripción general del lote de gránulos de linaclotida mezclados con Syloid AL y Cápsulas de Gelatina Dura de 290 µg/cps El lote de gránulos 812959 se preparó utilizando un lote de gránulos ya existente que tenía un contenido de API linaclotida de 2,49 mg/g de formulación.

	Componente	Grupo 1 (Gránulos)	Grupo 2 (Cápsulas)
	Núm. de lote	812959 (VIII)	812959 (IX)
25	API Linaclotida [mg]	Lote de gránulos 812899 (25 g)	Lote de gránulos 812959
	Syloid 3150 (material del núcleo) [g]		
	Disolución de HCl pH 1,7 [mL]		
30	Syloid AL (desecante interno)	10 % (2,5 g)	
	Contenido de Linaclotida calculado [mg/g]	2,27	
	Tamaño de la cápsula	n.a.	1
35	Nivel de llenado [%]	n.a.	100
	Frasco de HDPE	-	x
	Frasco de vidrio con rosca	x	-

Desecante en sobre (desecante externo)	-	-
--	---	---

Resumen de resultados

Grupo 1

Lote 812968 - 2,38 mg/g de Linaclotida

Lote 812969 - 3,26 mg/g de Linaclotida

Lote 812959-2,27 mg/g de Linaclotida (que incluye 10 % Syloid AL)

Contenido de agua

El contenido de agua fue del 2,8 %, 3,9 % y 4,7 % (p/p) para los lotes 812968, 812969 y 812959 respectivamente.

Múltímeros

Los niveles de múltímeros se midieron con 0,9, 1,0 y 1,2 % para los lotes 812968, 812969 y 812959, respectivamente.

Pureza/Contenido

La pureza fue de aproximadamente 99,4 % para lotes sin Syloid AL (812968, 812969) con una recuperación entre 101,3 y 102,0, mientras que la pureza para el lote 812959 (con Syloid AL al 10 %) fue del 98,8 % y la recuperación del 98,4 %.

La Tabla 19 resume los resultados para el Grupo 1

Tabla 19. Gránulos con diferente carga de API (2,38 mg/g; 3,26 mg/g; 2,27 mg/g) en TOG (Frasco de vidrio con rosca)

Lote	812968 (I)	812969 (V)	812959 (VIII)
Punto de tiempo	0	0	0
LOD [%]	1,99	2,51	2,47
Contenido de agua [% p/p]	2,8	3,9	4,7
Múltímeros [% de área]	0,9	1,0	1,2
Recuperación de linaclotida [%]	101,3	102,0	98,4
Pureza [% de área]	99,5	99,4	98,8
Suma de impurezas [% de área]	0,5	0,6	1,2

Grupo 2

Aspecto/Fragilidad

Lotes 812968, 812975, 812976 (todos GD 1; todos llenos al 100 %; 1,5, 2,0, 3,0 g de desecante en sobres)

Lotes 812969, 812977 (GD 1 y GD 2; llenos al 73 % y 100 %; todos con 2,0 g de desecante en sobres)

Lote 812959 (GD 1; llenado al 100 %; Syloid AL al 10 %, sin desecante en sobres)

Para los lotes 812968, 812975, 812976, 812977 y 812959 no se pudo observar fragilidad de la cápsula (antes de la apertura de la cápsula) después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. El lote de cápsulas parcialmente llenas 812969 mostró en el tiempo de 4 y 10 semanas una cápsula frágil antes de la apertura de la cápsula, sin embargo, ninguna cápsula se rompió durante la apertura real de la cápsula.

Contenido de agua

812975, 812976 (todas de GD 1; todas llenadas al 100 %; 1,5, 2,0, 3,0 g de desecante en sobres):

El contenido de agua inicial fue del 3,8 % (p/p). Para los tres lotes, el contenido de agua disminuyó después de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR hasta 2,5 % (p/p) utilizando la cantidad máxima de desecante (3,0 g) en sobres. Después de 10 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, el contenido de agua aumentó para dos lotes (812968 y 812975) y permaneció igual para 812976 (3,0 g de desecante). El contenido de agua más alto se detectó utilizando la cantidad mínima de desecante (1,5 g) con 4,4 % (p/p) después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.

812977 (GD 1 y GD 2; llenados al 73 % y 100 %; todos con 2,0 g de desecante en sobres)

Lote 812959 (GD 1; llenado al 100 %; Syloid AL al 10 %, sin desecante en sobres)

Se pudo observar la misma tendencia para los lotes 812969 y 812977. Sin embargo, cuando se usó Syloid AL al 10 % (lote 812959) como desecante interno, el contenido de agua aumentó durante la estabilidad desde inicialmente 4,8 % (p/p) a 5,9 % (p/p) después de 26 semanas.

Multímeros

Lotes 812968, 812975, 812976 (todos GD 1; todos llenados al 100 %; 1,5, 2,0, 3,0 g de desecante en sobres):

El nivel de multímeros inicial fue aproximadamente 0,5 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, los multímeros aumentaron a 8,1 %, 6,0 % y 4,0 % dependiendo de la cantidad de desecante en los sobres utilizados.

Lotes 812969, 812977 (GD 1 y GD 2; llenados al 73 % y 100 %; todos con 2,0 g de desecante en sobres):

El nivel de multímeros inicial fue aproximadamente 0,5 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, los multímeros aumentaron al 6,7 % para el lote 812969 y al 6,3 % para el lote 812977.

Lote 812959 (GD 1; llenado al 100 %; Syloid AL al 10 %, sin desecante en sobres):

El nivel inicial de multímeros fue del 0,6 %. Sin embargo, después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, los multímeros aumentaron al 18,1 % debido al alto contenido de agua dentro de los gránulos.

Pureza/Contenido

Lotes 812968, 812975, 812976 (todos de GD 1; todos llenados al 100 %; 1,5, 2,0, 3,0 g de desecante en sobres):

El nivel de impureza inicial fue de aproximadamente 0,4 %, por lo tanto, una pureza del 99,6 %.

Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, las impurezas aumentaron a 4,3 %, 3,9 % y 3,2 %, dependiendo de la cantidad de desecante en los sobres utilizados.

La recuperación inicial declarada en la especificación fue de aproximadamente 109,6 %, 109,9 % y 108,5 %, respectivamente, lotes 812968, 812975 y 812976. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, la recuperación declarada en la especificación disminuyó a 86,7 %, 91,1 % y 92,0 % dependiendo de la cantidad de desecante en los sobres utilizados.

Lotes 812969, 812977 (GD 1 y GD 2; llenados al 73 % y 100 %; todos con 2,0 g de desecante en sobres):

El nivel de impureza inicial fue de aproximadamente 0,6 %, por lo tanto, una pureza del 99,4 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, las impurezas disminuyeron a 5,1 % y 4,0 %. La recuperación inicial declarada en la especificación fue del aproximadamente 109,0 % y 118,5 %, respectivamente el lote 812969 y 812977. Para el lote 812969, esto fue inesperado, ya que nuestro objetivo era del aproximadamente 105 % de lo declarado en la especificación. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, la recuperación declarada en la especificación disminuyó a 88,7 % y 97,8 %.

Lote 812959 (GD 1; llenado al 100 %; Syloid AL al 10 %, sin desecante en sobres):

El nivel inicial de impurezas fue del 0,7 %, por lo tanto, dio una pureza del 99,3 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, las impurezas aumentaron al 16,4 %.

La recuperación inicial declarada en la especificación fue de aproximadamente 107,6 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, la recuperación declarada en la especificación disminuyó al 65,5 %.

Disolución

Todos los lotes muestran propiedades de liberación inmediata con más del 85 % después de 15 minutos.

Lotes 812968, 812975, 812976 (todos de GD 1; todos llenados al 100 %; 1,5, 2,0, 3,0 g de desecante en sobres):

Lote 812968 - 1,5 g de desecante en sobres

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 18 %, de 114 % (T=0) a 96 % (T=26 semanas).

Lote 812975 - 2,0 g de desecante en sobres

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 13 %, de 114 % (T=0) a 101 % (T=26 semanas).

Lote 812976 - 3,0 g de desecante en sobres

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 14 %, de 114 % (T=0) a 100 % (T=26 semanas).

Lotes 812969, 812977 (GD 1 y GD 2; llenados al 73 % y 100 %; todos con 2,0 g de desecante en sobres):

Lote 812969 - 2,0 g de desecante en sobres

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 13 %, de 111 % (T=0) a 98 % (T=26 semanas).

Lote 812977 -2,0 g de desecante en sobres

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 10 %, de 117 % (T=0) a 107 % (T=26 semanas).

Lote 812959 (GD 1; llenado al 100 %; Syloid AL al 10 %, sin desecante en sobres)

Lote 812959 - sin desecante externo

La recuperación declarada en la especificación disminuye en un 40 %, de 115 % (T=0) a 75 % (T=26 semanas).

Conclusión

Como se puede ver a partir de los resultados, las composiciones alternativas de vehículo de linaclotida, como se describe en el presente documento, tienen características de producto aceptables con respecto a impurezas, contenido de multímeros, contenido de agua, recuperación declarada en la especificación y perfiles de disolución.

Las Tablas 20, 21 y 22 resumen los resultados para el Grupo 2.

Tabla 20. Cápsulas de GD tamaño 1 en frascos de HDPE con diferente cantidad de desecante (1,5, 2,0 y 3,0 g)

Lote	812968 (II)				812975 (III)				812976 (IV)			
Punto de tiempo [semanas]	0	4	10	26	0	4	10	26	0	4	10	26
Fragilidad antes de abrir	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
- al abrir	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Peso medio de llenado [mg]	133,30	130,91	130,41	133,23	133,06	127,25	129,64	133,07	132,71	126,13	128,02	130,41
Disolución	114	n.d.	95	96	n.d.	n.d.	101	101	n.d.	n.d.	93	100
Contenido de agua [% p/p]	3,8	3,0	3,3	4,4	3,8	2,8	2,9	4,0	3,8	2,5	2,5	3,3
Contenido de agua en la cubierta de la cápsula [% p/p]	12,9	9,1	8,8	10,8	12,6	7,8	7,7	10,0	12,4	7,2	6,6	8,2
Multímeros [% de área]	0,5	1,1	2,2	8,1	0,4	0,9	1,9	6,0	0,5	0,9	1,7	4,0
Recuperación declarada en la especificación [%]	109,6	106,5	99,1	86,7	109,9	104,2	100,5	91,1	108,5	104,4	99,0	92,0
Pureza [% de área]	99,5	98,9	98,3	95,7	99,6	99,1	98,5	96,1	99,6	99,1	98,4	96,8
Suma de impurezas [% de área]	0,5	1,1	1,7	4,3	0,4	0,9	1,5	3,9	0,4	0,9	1,6	3,2

Tabla 21. Gránulos en cápsulas de D, tamaño 1 (llenadas al 73 %) y tamaño 2 (llenadas al 100 %) en

frascos de HDPE con 2,0 g de desecante

Lote	812969 (VI)				812977 (VII)			
	0	4	10	26	0	4	10	26
Punto de tiempo [semanas]								
Fragilidad - antes de abrir - al abrir	0/10 0/10	1/10 0/10	1/10 0/10	0/10 0/10	0/10 0/10	0/10 1/10	0/10 0/10	0/10 0/10
Peso de llenado [mg]	94,42	91,79	90,17	94,45	103,27	99,82	100,46	102,19
Disolución [% LC]	111	n.d.	98	98	117	n.d.	105	107
Contenido de agua [% p/p]	4,1	3,0	3,0	4,0	4,1	2,5	2,9	4,0
Contenido de agua en la cubierta de la cápsula [% p/p]	13,3	8,2	8,0	10,2	13,5	8,5	7,7	10,5
Multímeros [% de área]	0,5	1,1	2,2	6,7	0,5	1,3	1,9	6,3
Recuperación - Declarada en la especificación [%]	109,0	104,5	95,2	88,7	118,5	111,9	107,1	97,8
Pureza [% de área]	99,4	98,9	98,2	94,9	99,5	98,9	98,2	96,0
Suma de impurezas [% de área]	0,6	1,1	1,8	5,1	0,5	1,1	1,8	4,0

Tabla 22. Gránulos + Syloid AL-1FP al 10 % en Cápsulas de GD tamaño 1 en frascos de HDPE sin desecante, inicial en TOG

Lote	812959 (IX)			
	0	4	10	26
Punto de tiempo				
Fragilidad - antes de abrir - al abrir	0/10 0/10	0/10 0/10	0/10 0/10	0/10 0/10
Peso de llenado [mg]	137,58	140,13	139,73	140,88
Disolución [% LC]	115	n.d.	86	75
Contenido de agua [% p/p]	4,8	5,3	5,6	5,9
Contenido de agua en la cubierta de la cápsula [% p/p]	12,8	15,1	12,7	14,0
Multímeros [% de área]	0,6	2,3	6,4	18,1
Recuperación - Declarada en la especificación [%]	107,6	101,7	89,4	65,5
Pureza [% de área]	99,3	97,0	93,6	83,6
Suma de impurezas [% de área]	0,7	3,0	6,3	16,4

Ejemplo 14 - Estabilidad de las composiciones de vehículo de linaclotida preparadas utilizando secado en lecho fluido

Este ejemplo se refiere al uso de un desecante externo en la estabilidad de las composiciones de vehículo de linaclotida junto con una investigación adicional en el uso de un Syloid adicional (AL-1 FP).

Materiales

Materiales	
	API linaclotida de Selectchemie
	Syloid XDP 3150
5	Cápsula de gelatina dura, tamaño 1
	Desecante (sobres) de 0,5 g
	Desecante (sobres) de 1,0 g
	Frasco de HDPE de 35 mL
	Cierre sin desecante
10	Frasco de vidrio transparente con rosca (TOG, por sus siglas en inglés) de 50 mL
	Tapa blanca con rosca
	Lote del Producto de referencia Constella® 1M

Resumen del proceso de preparación

Los lotes se produjeron mediante granulación en húmedo utilizando un mezclador de alto cizallamiento Diosna de 10 L. Disolución de Linaclotida (7,10 mg/g)

Se pesaron 2,86 g de linaclotida en un frasco Schott de 1 L. Se agregaron una barra de agitación magnética y 400 g de solución de HCl (pH = 1,7). La mezcla se agitó en un agitador magnético durante 0,5 h.

Granulación y secado de linaclotida (lote de 2,38 mg/g)

Se pesaron 1200 g de Syloid XDP 3150 en una caja de acero y se transfirieron al contenedor de 10 L del mezclador Diosna. Se rociaron 402,86 g de solución de linaclotida sobre el Syloid en aproximadamente 20 min con agitación. El frasco Schott, el tubo y la boquilla de aspersión se enjuagaron con 50 mL de solución de HCl, pH = 1,7. La mezcla húmeda se agitó durante 15 min adicionales. Se secaron 3 x ~530 g de mezclas húmedas en un secador de lecho fluido, se precalentó a ~ 65 °C con un flujo de aire de 65 m³/h a ≤ 65°C. Para la primera prueba, después de 17 min de secado se midió una LOD de 1,82 %. Para el segundo ensayo, después de 15 minutos de secado, una LOD de 2,15 %. Para el tercer ensayo, después de 10 minutos de secado se midió una LOD de 2,48 %. Para esto, la encapsulación se realizó con el producto de la segunda corrida.

Cápsulas de linaclotida, lote 813254

Las cápsulas de GD tamaño 1 se llenaron completamente con el lote 813253 con el sistema de encapsulación semiautomático CAPIII. Se llenaron 20 cápsulas por frasco cada una en frascos de HDPE de 35 mL en condiciones de humedad controlada. 9 frascos con 1,5 g de desecante cada una, 9 frascos de HDPE con 2,0 g de desecante cada una, 9 frascos de HDPE con 2,5 g de desecante y 3 frascos de HDPE con 2,0 g de desecante en la tapa. Todos los frascos de HDPE se limpiaron con nitrógeno. Dos frascos de vidrio con rosca se llenaron cada uno con 20 cápsulas (cáps.) sin limpieza con nitrógeno.

La composición y la descripción general del lote se puede ver en la Tabla 23.

Tabla 23. Composición y descripción general del lote de gránulos de linaclotida y Cápsulas de Gelatina

Dura de 290 µg/cps

	Componente	Grupo 1 (Gránulos)	Grupos 2 (Cáps. de GD)				Grupo 3 - Producto de referencia
	Núm. de lote	813253 (I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	1M
5	API Linaclotida [mg]	2860	Lote de gránulos (I)				290 µg de linaclotida por cápsula (Declarada en la especificación)
	Syloid 3150 (material del núcleo) [g]	1200					
	Solución de HCl, pH 1,7 [g]	400					n.a.
10	Contenido de Linaclotida calculado [mg/g]	2,38					
	Tamaño de la cápsula	n.a.	1	1	1	1	2
	Nivel de llenado [%]	n.a.	100	100	100	100	n.a.
	Frasco de HDPE		X	X	X	X	X
15	Frasco de vidrio con rosca	X					
	Desecante en sobres	-	1,5 g	2,0 g	2,5 g		3,3 g en un lata cilíndrica
	Desecante en tapa					2,0 g	

20 Métodos analíticos:

Aspecto / Fragilidad de las cápsulas

Después de abrir el recipiente (por ejemplo, frasco de HDPE, frasco de vidrio con rosca), se verificó visualmente la integridad de las cápsulas y la ausencia de defectos. El resultado de esta evaluación inicial se registró y se reportó posteriormente (I).

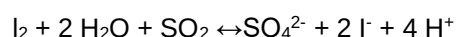
25 Antes de abrir, las cápsulas se tomaron entre el pulgar y el índice aplicando una tensión mecánica moderada mientras rodaban entre estos dedos. Tiene como objetivo imitar el manejo de una cápsula por parte de un paciente. Posteriormente, se comprobó visualmente la integridad de las cápsulas cerradas y la ausencia de defectos. El resultado de esta evaluación se registró y se reportó posteriormente (II).

La fragilidad se juzgó mediante las evaluaciones dadas anteriormente (I + II).

30 Durante la abertura de las cápsulas se aplicó más tensión mecánica que podría conducir a la rotura de la cápsula. El resultado de esta evaluación también se registró y se reportó solo con fines informativos.

Contenido de agua

35 Una muestra, ubicada en un vial de “espacio de cabeza”, se calentó en un horno y el agua evaporada se transfirió a la celda de medición/sensor con la ayuda de una corriente de gas nitrógeno. La determinación coulombimétrica de agua es un método absoluto y se basa en una reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de dióxido de azufre y yodo en presencia de una solución amortiguadora, que a su vez captura los iones de hidronio:



El yodo (I_2) se genera electroquímicamente a partir de yoduro (I^-). Cuando el yodo (I_2) se encuentra

con el agua en la muestra, el agua se titula de acuerdo con el esquema de reacción mencionado anteriormente. Una vez que ha reaccionado toda el agua disponible, la reacción se completa. La cantidad de agua en la muestra se calcula midiendo la corriente necesaria para la generación electroquímica de yodo (I_2) a partir de yoduro (I^-).

- 5 La titulación se realizó con una solución de Karl-Fischer (KF) modificada utilizando una indicación biamperométrica (método de punto muerto).

Ensayo y Pureza

- 10 El análisis de contenido y pureza de linaclotida se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. La linaclotida y los compuestos relacionados con linaclotida se eluyeron aplicando distintas concentraciones de disolvente orgánico. Se utilizó un gradiente con una cantidad creciente de acetonitrilo para la separación en una columna C18. La elución de la proteína se monitoreó por absorción de UV a una longitud de onda de 227 nm. La cuantificación se llevó a cabo utilizando un método estándar externo.

Multímeros

- 15 El análisis de los multímeros de linaclotida se realizó mediante cromatografía de exclusión por tamaño. Los multímeros y los agregados de linaclotida se eluyeron isocráticamente con Na_2HPO_4 0,017 M como eluyente en una columna 100 Å SEC. La elución de la proteína se monitoreó por absorción de UV a una longitud de onda de 220 nm. La cuantificación se realizó utilizando el método de % de área.

Disolución

- 20 La prueba de disolución se realizó usando un aparato de cesta, 500 mL de solución amortiguadora de fosfato de potasio a pH 4,5 con 50 rpm a 37 °C. Se generó un perfil de disolución hasta 20 min. Las muestras se analizaron mediante un método de HPLC en gradiente.

Resumen de resultados

Grupo 1

Contenido de agua

- 25 El contenido del agua fue del 2,7 % (p/p).

Multímeros

El nivel de multímeros se midió a 0,9 %

Pureza/Contenido

La pureza fue del 99,4 % con una recuperación del 98,7 %.

- 30 La Tabla 30 resume los resultados para el Grupo 1:

Tabla 24. Gránulos con carga de API (2,38 mg/g) en TOG

35

Lote	813254(I)
Punto de tiempo	0
LOD [%]	2,15
Contenido de agua [% p/p]	2,7
Multímeros [% de área]	0,9

Recuperación de linaclotida [%]	98,7
Pureza [% de área]	99,4
Suma de impurezas [% de área]	0,6

5

Grupo 2Aspecto/Fragilidad

Para todos los lotes, no se pudo observar fragilidad de las cápsulas (“prueba de laminación”) después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR.

10

Contenido de agua

El contenido de agua inicial fue del 3,9 % (p/p). Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, los tres lotes (solo desecante en sobres) disminuyeron a 3,4 %, 3,1 % y 3,1 % (p/p) dependiendo de la cantidad de desecante utilizada.

Multímeros

15

Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, se pudo observar un aumento para los tres lotes (solo desecante en sobres) a aproximadamente 1,5 - 1,7 %.

Pureza/Contenido

El nivel de impureza inicial fue de aproximadamente 0,4 %, por lo tanto, una pureza del 99,6 %.

20

Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, se pudo observar un aumento moderado para los tres lotes (solo desecante en sobres) a aproximadamente 1,6 - 1,8 %.

La recuperación inicial declarada en la especificación fue de aproximadamente 104,3 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, se pudo observar una disminución en la recuperación para los tres lotes (solo desecante en sobres) a aproximadamente 97,0 - 99,6 %.

La Tabla 25 resume los resultados para el Grupo 2:

25

Tabla 25. Gránulos (carga de API de 2,38 mg/g) en cápsulas de GD tamaño 1 en frascos de HDPE con diferente cantidad de desecante en sobres (1,5, 2,0 y 2,5 g), inicial en TOG, Condición intermedia **30 °C/65 % HR**, cerrados)

30

35

Lote	813254	813254 (II)				813254(III)				813254 (IV)			
Punto de tiempo [semanas]	0	4	8	14	26	4	8	14	26	4	8	14	26
5	Fragilidad - después de abrir el frasco - estrés moderado (prueba de laminación) - durante la abertura de las cápsulas	0/10 0/10 0/10		0/20 0/10 0/10	0/20 0/10 0/10			0/20 0/10 0/10	0/20 0/10 1/10			0/20 0/10 0/10	0/20 0/10 0/10
10	Peso medio de llenado [mg]	132,36		128,72	129,89			127,52	128,87			126,14	127,66
	Disolución	108		n.d.	n.d.			n.d.	n.d.			n.d.	n.d.
15	Contenido de agua [% p/p]	3,9		3,2	3,4			3,0	3,1			2,8	3,1
	Contenido de agua en la cubierta de la cápsula [% p/p]	13,6		9,5	9,1			8,6	8,3			7,9	7,8
20	Multímeros [% de área]	0,6		1,0	1,5			0,9	1,7			0,9	1,7
	Recuperación - Declarada en la especificación [%]	104,3		103,7	99,6			103,6	98,4			103,4	97,0
	Pureza [% de área]	99,6		98,7	98,2			98,8	98,4			98,8	98,4
25	Suma de impurezas [% de área]	0,4		1,3	1,8			1,2	1,6			1,2	1,6

Grupo 3

Aspecto/Fragilidad

30 No se pudo observar la fragilidad de la cápsula cuando la muestra del producto de referencia se almacenó a 30 °C/ 65 % HR

Contenido de agua

El contenido de agua inicial fue del 3,4 % (p/p). No se pudo observar ninguna disminución o aumento significativo del contenido de agua durante el transcurso de la estabilidad a 30 °C/65 % HR.

35 Multímeros

El nivel de multímeros inicial fue aproximadamente del 1,0 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, se pudo observar un ligero aumento hasta el 1,4 %.

Pureza/Contenido

El nivel de impureza inicial fue de aproximadamente 1,6 %, por lo tanto, una pureza del 98,4 %.

Después de 14 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, se pudo observar un aumento del 2,5 %. Sin embargo, después de 26 semanas se midió el 1,7 % de las impurezas.

La recuperación inicial declarada en la especificación fue de aproximadamente 103,4 %. Después de 26 semanas de almacenamiento a 30 °C/65 % HR, no se produjeron cambios significativos. Sin embargo, después de 14 semanas se pudo observar un aumento de la recuperación al 111,6 %.

Disolución

No se produjo ningún cambio significativo.

La Tabla 26 resume los resultados para el Grupo 3:

Tabla 26. Innovadora en cápsulas de GD tamaño 2 en frascos de HDPE con aproximadamente 3,3 g de desecante en lata cilíndrica, condición intermedia **30 °C/65 % HR**, cerradas)

Lote		1M				
Punto de tiempo [semanas]		0	4	8	14	26
15	Fragilidad					
	- después de abrir el frasco	1/28			0/28	0/28
	- estrés moderado (prueba de laminación)	2/10			0/10	0/10
	- durante la abertura de las cápsulas	0/14			0/14	0/14
Peso de llenado [mg]		111,94			112,37	112,10
Lote		1M				
Punto de tiempo [semanas]		0	4	8	14	26
20	Disolución [% LC]	106			n.d.	n.d.
	Contenido de agua [% p/p]	3,4			3,5	2,8
	Contenido de agua en la cubierta de la cápsula [% p/p]	9,2			9,0	8,4
25	Multímeros [% de área]	1,0			1,1	1,4
	Recuperación					
	- Declarada en la especificación [%]	103,4			111,6	103,4
Pureza [% de área]		98,4			97,5	98,3
Suma de impurezas [% de área]		1,6			2,5	1,7

Conclusión

Como se puede ver en los resultados, las composiciones de vehículo de linaclotida que tienen Syloid 3150 como vehículo demuestran calidades de producto comparables en comparación con la formulación del producto de referencia con respecto a impurezas (Figura 3), contenido de multímeros (Figura 4), contenido de agua (Figura 5), recuperación declarada en la especificación (Figura 6) y perfiles de disolución (Figura 7). En particular, la formulación de linaclotida demuestra un contenido de impurezas más bajo que la formulación del producto de referencia a las 0 a 14 semanas y un nivel de impurezas comparable a las 26 semanas (Figura 3).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde X es cualquier aminoácido.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X se selecciona de fenilalanina (Phe), Tirosina (Tyr) o Triptófano (Trp).
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4).
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido se modifica a un éster de alquilo.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de aproximadamente 20-700 m²/g.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el al menos un vehículo se selecciona de uno o más óxidos metálicos, silicatos metálicos, fosfatos metálicos, carbonatos metálicos o zeolitas.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el al menos un vehículo es un vehículo poroso que comprende un óxido metálico.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el óxido metálico es un dióxido de silicio.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la proporción de la composición del péptido con respecto a el al menos un vehículo oscila de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 15 mg/g del al menos un vehículo.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el al menos un vehículo está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a 3000 mg en peso de la composición.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, cuando está en forma de una forma de dosificación terminada, puede comprender aproximadamente 10 a 99,9 por ciento en peso de la composición de al menos un vehículo.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad del aproximadamente 5 % o menos.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en

donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-

Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-

Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP o Syloid AL-1 FP/63FP, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

29. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 que comprende los pasos de:

- (a) preparar una solución acuosa de un péptido;
- (b) combinar la solución acuosa del péptido con un vehículo; y
- (c) secar la mezcla de péptido y vehículo a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C.

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la solución acuosa del péptido es ácida con un pH en el intervalo de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 2,2.

31. El proceso de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en donde el paso (b) comprende rociar o enjuagar la solución acuosa de péptido sobre un vehículo en polvo.

32. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el paso (c) se realiza en un secador al vacío, secador por aspersión o secador de lecho fluidizado.

33. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en donde el proceso además comprende encapsular el polvo seco en cápsulas.

34. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en donde el vehículo es un vehículo poroso.

35. Una forma de dosificación que comprende dicha composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

36. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicha forma de dosificación se selecciona de un comprimido, una cápsula rellena de polvo o un sobre relleno de polvo.

37. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 35 o 36, en donde la forma de dosificación es una HPMC o una cápsula de gelatina.

38. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita.

39. Un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, a un paciente que lo necesita.

40. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita, en donde la composición además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

41. Un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, a un paciente que lo necesita, en donde la composición o forma de dosificación además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

15

20

25

30

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y un vehículo. Asimismo, se proporcionan métodos para preparar y usar la composición. En particular, la composición se puede usar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como estreñimiento crónico y síndrome del intestino irritable.

10

15

20

25

30

35

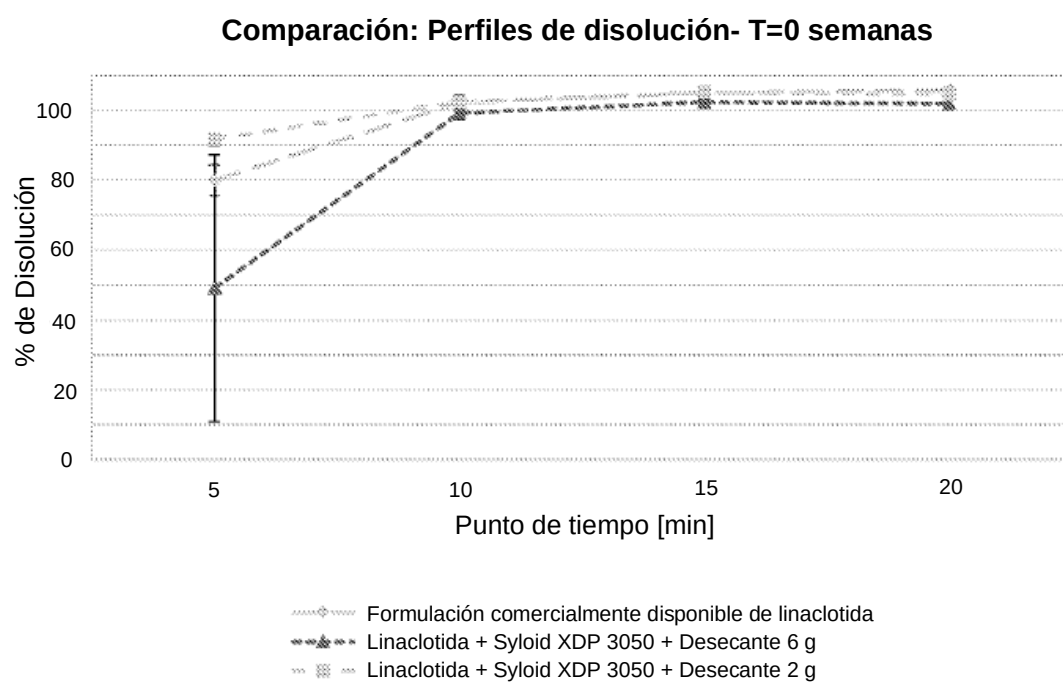
FIGURAS:

FIG. 1

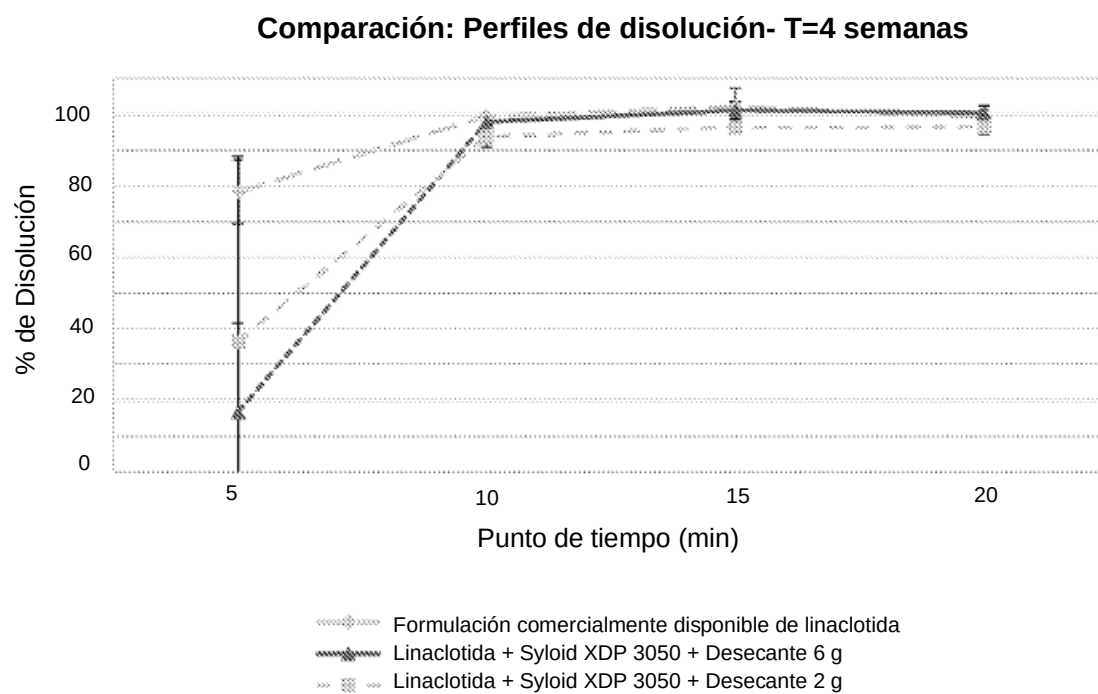


FIG. 2

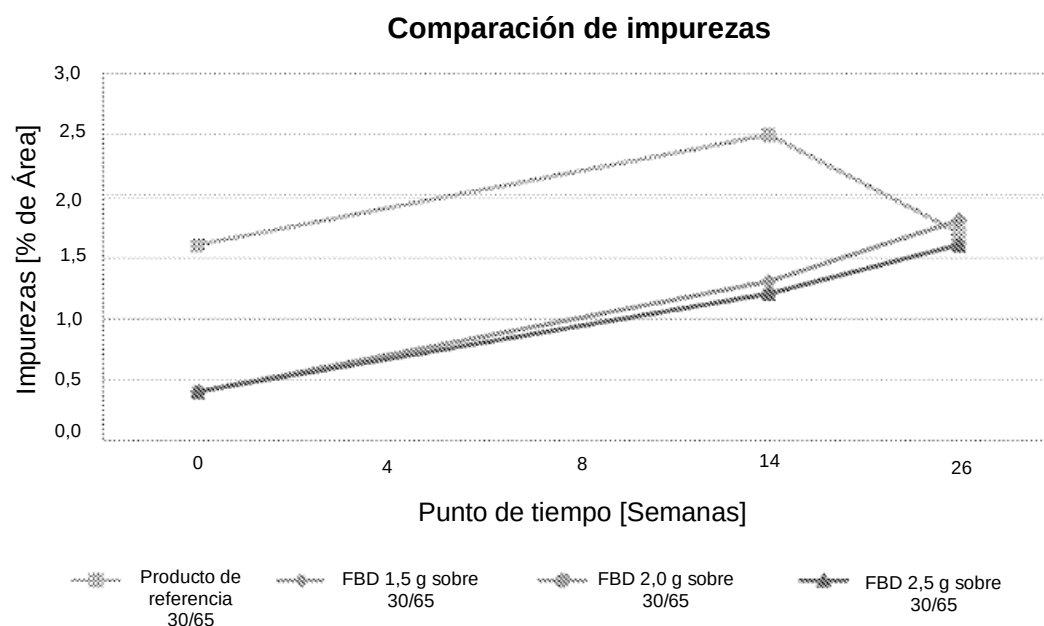


FIG. 3

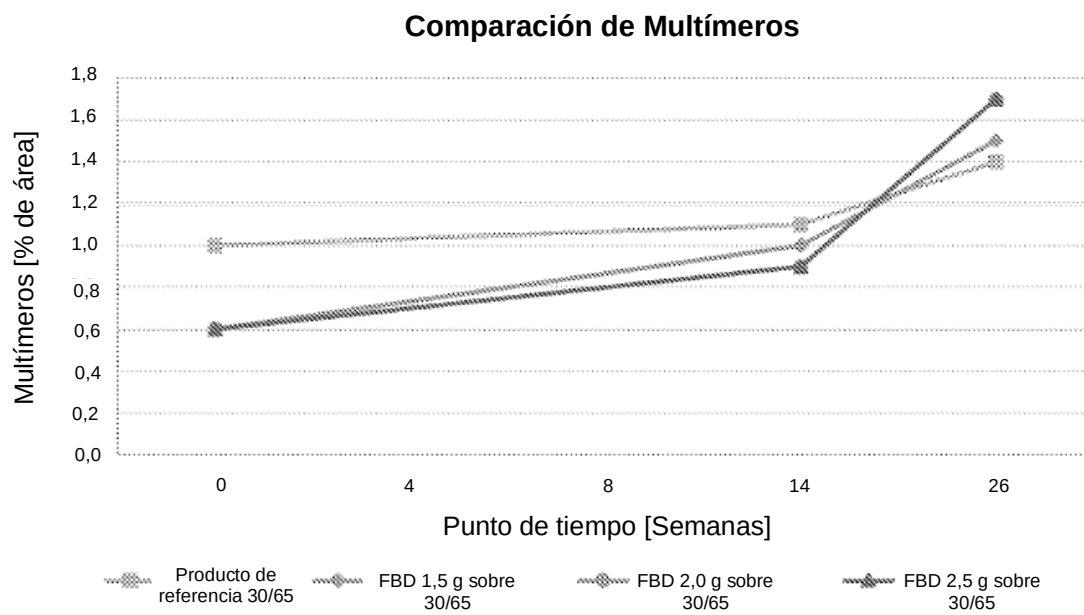


FIG. 4

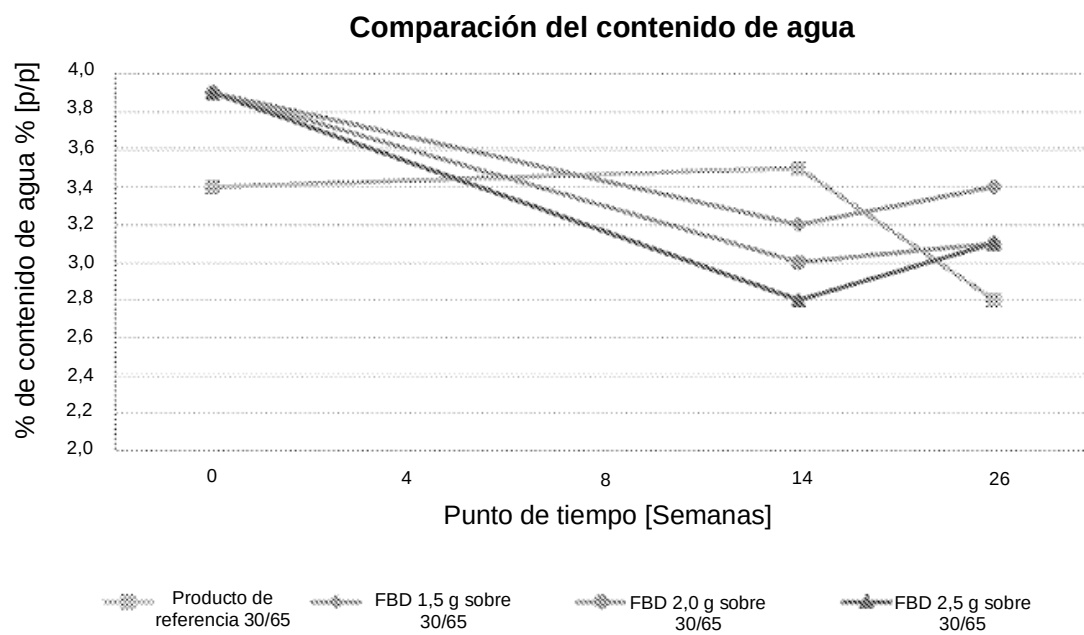


FIG. 5

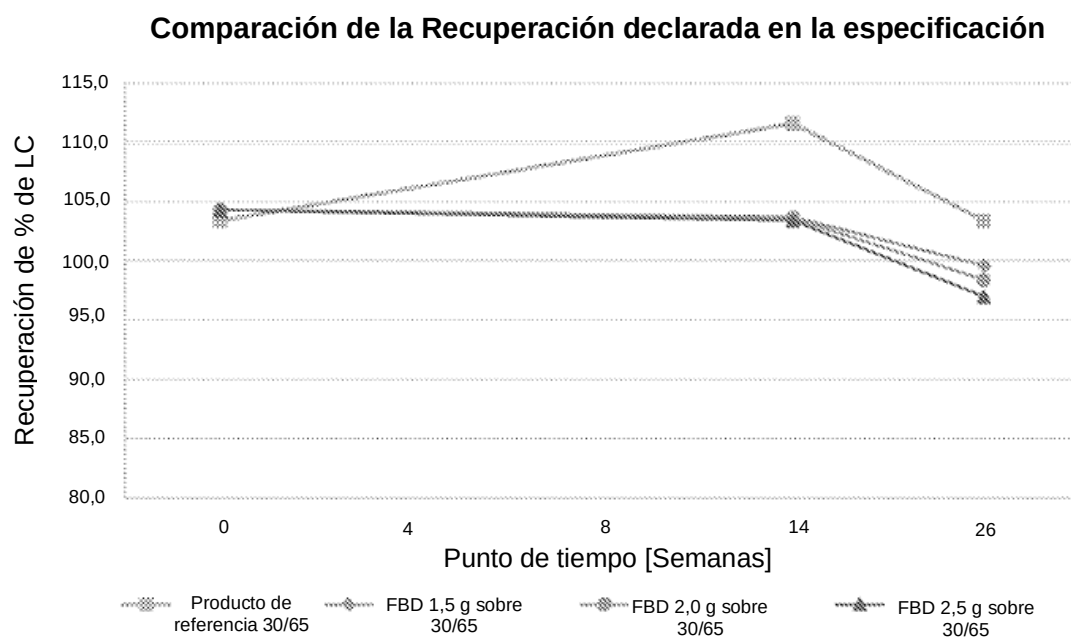


FIG. 6

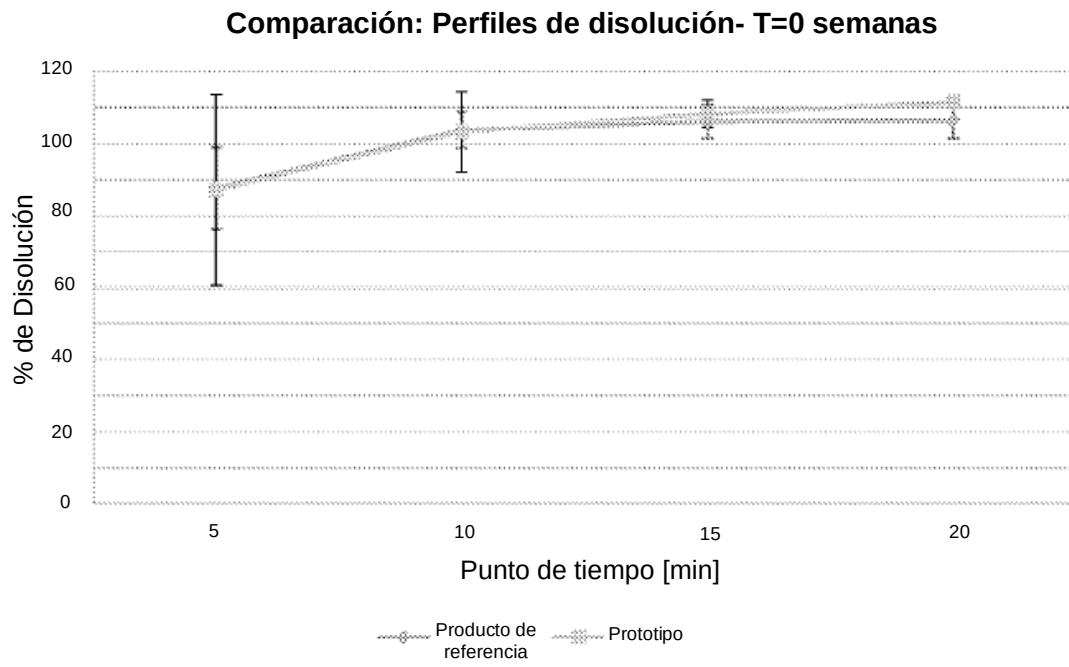


FIG. 7