

FÓRMULAS DE VOLUMEN REDUCIDO QUE INCLUYEN ENTIDADES DE AMINOÁCIDOS

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. § 119 (e) de la Solicitud de Patente

- 5 Provisional en los Estados Unidos con números de serie 62/913,515 y 62/913,524, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

FUNDAMENTO

- 10 Las mezclas de aminoácidos tienen varios usos relacionados con la salud humana y el tratamiento de enfermedades. Algunos aminoácidos tienen una solubilidad y/o dispersión limitadas cuando se agregan a mezclas acuosas en concentraciones más altas. La dispersión o solubilización ineficiente/limitada puede conducir a problemas con las suspensiones acuosas de aminoácidos, incluyendo la distribución desigual de aminoácidos en las suspensiones acuosas y
- 15 la administración de la dosis parcial. Para las aplicaciones en las que puede ser deseable la administración oral de grandes dosis de aminoácidos, los enfoques anteriores han utilizado volúmenes grandes para dispersar los aminoácidos, o el secado por pulverización o el recubrimiento por pulverización para promover la humectación de los aminoácidos. Estos enfoques pueden agregar costos y complejidad a la fabricación y uso de composiciones de
- 20 aminoácidos en dosis grandes. Los problemas anteriores pueden agravarse con suspensiones acuosas que tienen volúmenes pequeños. Existe la necesidad de técnicas y composiciones para mejorar la solubilización y/o dispersión de aminoácidos en suspensiones acuosas.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 25 En el presente documento se proporcionan métodos para mejorar la dispersión de un aminoácido, *ej.*, un aminoácido hidrófobo, en una suspensión acuosa mediante el uso de un agente humectante. Los usos de un agente humectante como se describe en el presente documento proporcionan un enfoque mejorado para la fabricación de composiciones capaces de administrar grandes dosis de aminoácidos en volúmenes pequeños. Sin desear estar ligado a
- 30 ninguna teoría, la presente invención se dirige, en parte, a suspensiones acuosas que

comprenden agentes humectantes y métodos para proporcionar y/o combinar los mismos para producir suspensiones acuosas que tienen altas concentraciones de aminoácidos (*ej.*, un aminoácido hidrófobo), volúmenes pequeños y dispersión mejorada de tales aminoácidos (*ej.*, un aminoácido hidrófobo). Tales suspensiones acuosas pueden distribuir uniformemente los aminoácidos componentes, al exhibir características tales como mejor sensación bucal, sabor, apariencia, tiempo de preparación (*ej.*, tiempo de constitución) y/o administración de la dosis. En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene un volumen inferior o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 onzas, y una concentración total de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza o una concentración de aminoácidos hidrófobos de al menos 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 o 5 g/onza. En algunas modalidades, un agente humectante para su uso en una suspensión acuosa tiene un valor de HLB de 8-9 o 2-3.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención presenta un método para mejorar la dispersión de un aminoácido hidrófobo en una suspensión acuosa, el método comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la suspensión, mejorando así la dispersión de un aminoácido hidrófobo en la suspensión acuosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método de fabricación, preparación o formulación de una suspensión acuosa, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la suspensión, así fabricando, preparando o formulando una suspensión acuosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para reducir la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logra un estándar de

uniformidad de la suspensión, reduciendo así la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo.

En otro aspecto, la invención presenta un método para aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (*ej.*, aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, el método comprende:

5 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo, y un agente humectante; y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la suspensión, aumentando así la tasa de solubilización de un aminoácido (*ej.*, un aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa.

10 En otro aspecto, la invención presenta una suspensión acuosa que comprende: una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos; un agente humectante; y agua, en donde la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

En otro aspecto, la invención presenta un método de fabricación de una preparación

15 mezclada en seco con una dispersión mejorada de aminoácidos hidrófobos, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante, en donde, cuando se combina la preparación mezclada en seco con agua para formar una suspensión acuosa. La suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, fabricando así una preparación

20 mezclada en seco con una dispersión mejorada de aminoácidos hidrófobos.

En otro aspecto, la invención presenta una preparación mezclada en seco que comprende: una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos; y un agente humectante, *ej.*, con un valor de HLB de 8-9 o 2-3, en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa, la

25 suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

En otro aspecto, la invención presenta un kit que comprende: una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos; un agente humectante; e instrucciones para la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos y el agente humectante en una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la

30 suspensión.

En otro aspecto, la invención presenta un método para dirigir la provisión de una suspensión acuosa, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y proporcionar instrucciones para combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logre un estándar de uniformidad de la suspensión, dirigiendo así el suministro de una suspensión acuosa.

En otro aspecto, la invención presenta un método para evaluar la dispersión de una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos y un agente humectante; combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa; y evaluar si la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión (*ej.*, según lo definido por una agencia reguladora del gobierno o por la práctica estándar de la industria) adquiriendo un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos (*ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (*ej.*, en porcentaje en peso de las entidades de aminoácidos totales o porcentaje en peso de la mezcla total) y, opcionalmente, comparar dicho valor con un valor de referencia, evaluando así la dispersión de la preparación mezclada en seco.

En algunas modalidades, la suspensión acuosa tiene un volumen inferior o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 onzas, una o ambas de: i) una concentración total de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza o ii) una concentración de aminoácidos hidrófobos de al menos 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 o 5 g/onza. En algunas modalidades, el agente humectante tiene un valor de HLB de 8-9 o 2-3. En algunas modalidades, el agente humectante tiene un valor HLB de bien sea 8-9 o 2-3, y la suspensión acuosa tiene un volumen inferior o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 onzas, una o ambas de: i) una concentración total de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza o ii) una concentración de aminoácidos hidrófobos de al

menos 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 o 5 g/onza.

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí una composición de mezcla seca que incluye a) una entidad de aminoácido leucina, b) una entidad de aminoácido isoleucina, c) una entidad de aminoácido valina, d) una entidad de aminoácido arginina, e) un aminoácido glutamina entidad, y f) una entidad N-acetilcisteína (NAC), en la que el agente humectante es lecitina, por ejemplo, una lecitina que tiene un valor de HLB de 8-9 y / o 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina), por ejemplo, Alcolec 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí una composición de mezcla seca que incluye a) una entidad de aminoácidos leucina, b) una entidad de aminoácidos isoleucina, c) una entidad de aminoácidos valina, d) una entidad de aminoácidos histidina, e) un aminoácido lisina entidad, f) una entidad de aminoácido treonina, g) una entidad de aminoácido ornitina, y h) una entidad de aminoácido aspartato, en la que el agente humectante es lecitina, por ejemplo, una lecitina que tiene un valor de HLB de 8-9 y / o 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina), por ejemplo, Alcolec 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

En realizaciones adicionales, la composición mezclada en seco incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones adicionales, la composición mezclada en seco incluye un adsorbente, por ejemplo, SiO₂.

En este documento se proporcionan métodos para estabilizar la N-acetilcisteína (NAC) en presencia de un aceptor de acetilo, *ej.*, carnitina (CAR), que comprenden formar una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y el aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia (*ej.*, una preparación mezclada en seco no formada en las condiciones que disminuyen la desacetilación de la NAC). En algunas modalidades, las condiciones comprenden incluir un adsorbente en la preparación mezclada en seco. Sin desear estar ligado a la teoría, un adsorbente puede unir el agua presente en una preparación mezclada en seco, *ej.*, al evitar que el agua facilite la desacetilación de la NAC, *ej.*, por CAR o agua asociada con la CAR. Una preparación mezclada en seco formada en

condiciones que disminuyen la desacetilación de NAC puede tener una estabilidad y longevidad mejoradas (por ejemplo, vida útil) en comparación con las preparaciones mezcladas en seco que comprenden NAC y no formada en condiciones que disminuyen la desacetilación.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención presenta un método para estabilizar NAC, por ejemplo, en presencia de un aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, el método comprende: formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia, en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, estabilizando así NAC.

En otro aspecto, la invención presenta un método para disminuir la desacetilación de NAC, por ejemplo, en presencia de un aceptor de acetilo, por ejemplo (ej., (CAR)), el método que comprende: formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia, en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, disminuyendo así la desacetilación de NAC en presencia de un aceptor de acetilo (ej., CAR).

En otro aspecto, la invención presenta un método para hacer una preparación mezclada en seco que comprende NAC y un aceptor de acetilo, por ejemplo, (CAR), el método que comprende: formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y el aceptor de acetilo, ej., CAR, en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia, en la que la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, haciendo así una preparación mezclada en seco que comprende NAC y un aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR).

En otro aspecto, la invención presenta un método para evaluar la estabilidad de NAC en una preparación mezclada en seco, el método que comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende NAC; y determinar el nivel de NAC, por ejemplo, en un primer momento y en un segundo momento; y, opcionalmente, comparar el nivel de NAC con un valor de referencia, por ejemplo, un valor de NAC entre 90-110% del nivel original de NAC en

la mezcla, en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9 , 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, evaluando así la estabilidad de NAC en una preparación mezclada en seco.

En otro aspecto, la invención presenta un método de pretratamiento de NAC, el método
5 que comprende: proporcionar una mezcla de NAC y un adsorbente, pretratando así NAC.

En otro aspecto, la invención presenta un método de pretratamiento de CAR, el método que comprende: proporcionar una mezcla de CAR y un adsorbente, pretratando así CAR.

En otro aspecto, la invención presenta una preparación mezclada en seco que comprende: NAC; un aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR); y un adsorbente (por ejemplo, SiO₂), en el que
10 la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7 , 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, y en el que el adsorbente (por ejemplo, SiO₂) está presente en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 0,05, 0,075, 0,1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 o 5%, por ejemplo, al menos 0,3% (y opcionalmente menos
15 de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.575, 0.55, 0.525, 0.5, 0.475, 0.45, 0.425, 0.4, 0.375, 0.35 o 0.325 %).

En otro aspecto, la invención presenta una mezcla, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, que comprende: NAC y un adsorbente (ej., SiO₂), en donde la mezcla, ej., preparación combinada en seco, comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3,
20 1.2, 1.1, 1 , 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p/p) de agua, y en el que el adsorbente (por ejemplo, SiO₂) está presente en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 o 10% (y opcionalmente menos del 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6,5%). En algunas modalidades, la mezcla no comprende ninguna otra entidad de aminoácidos además de NAC. En
25 algunas modalidades, la mezcla es una preparación combinada en seco. En algunas modalidades, la mezcla, por ejemplo, la preparación combinada en seco, no comprende CAR.

En realizaciones adicionales, la preparación mezclada en seco puede incluir: a) una entidad de aminoácido leucina (L), b) una entidad de aminoácido arginina (R) y / o c) una entidad de aminoácido glutamina (Q).

En otras realizaciones, la preparación mezclada en seco puede incluir: a) una entidad de aminoácido de leucina (L), b) una entidad de aminoácido de arginina (R), y c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q).

5 En otras realizaciones, la preparación mezclada en seco puede incluir: a) una entidad de aminoácido de leucina (L), b) una entidad de aminoácido de arginina (R), c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q), d) una entidad de aminoácido citrulina, e) una entidad de aminoácido serina (S), f) una entidad de aminoácido valina (V), g) una entidad de aminoácido histidina (H), y h) una entidad de de aminoácido lisina (K).

10 En otras realizaciones, la preparación mixta seca puede incluir: a) una entidad de aminoácido de leucina (L), b) una entidad de aminoácido de arginina (R), c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q), d) una entidad de aminoácido entidad de isoleucina (I)-aminoácido, y e) una entidad de aminoácido serina (S).

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

15 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que una experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la invención descritas en este documento. Se pretende que tales equivalentes estén incluidos en las siguientes modalidades enumeradas.

20 Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias (por ejemplo, números de referencia de bases de datos de secuencias) mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

MODALIDADES ENUMERADAS

1. Un método para mejorar la dispersión de un aminoácido hidrófobo en una suspensión acuosa, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende una entidad de aminoácidos hidrófobos y un agente humectante; y

combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

30 en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

- i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o
- 5 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, mejorar así la dispersión de un aminoácido hidrófobo en la suspensión acuosa.
- 10 2. Un método para mejorar la dispersión de un aminoácido hidrófobo en una suspensión acuosa, el método que comprende:
- proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3; y
- combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una
- 15 suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, mejorar así la dispersión de un aminoácido hidrófobo en la suspensión acuosa.
3. Un método de fabricación, elaboración o formulación de una suspensión acuosa, el método que comprende:
- 20 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y
- combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,
- en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5
- 25 onzas, y uno o ambos de:
- i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, fabricando, haciendo o formulando así una suspensión acuosa.

5

4. Un método de fabricación, elaboración o formulación de una suspensión acuosa, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3; y

10 combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, fabricando, haciendo o formulando así una suspensión acuosa.

5. Un método para reducir la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo, el método que comprende:

15

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y

combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

20 en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

25

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza,

reduciendo así la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un

30 aminoácido hidrófobo.

6. Un método para reducir la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3; y

5 combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

reduciendo así la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo.

10 7. Un método para aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (por ejemplo, un aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y

15 combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

20 i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

25 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza,

25 aumentando así la tasa de solubilización de un aminoácido (por ejemplo, aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa.

8. Un método para aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (por ejemplo, un aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, el método que comprende:

30 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3; y

combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, aumentando así la tasa de solubilización de un aminoácido (por ejemplo, aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa.

5

9. Una suspensión acuosa que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba;

un agente humectante; y

10

agua,

en donde la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, y

en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

15

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza.

20

10. Una suspensión acuosa que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba;

25

un agente humectante con un valor HLB de 8-9 o 2-3; y

agua,

en donde la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

11. Un método para hacer una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos hidrófobos mejorada, el método que comprende:

30

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante,

en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa con un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o

5 ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza; o

10 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza,

la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

haciendo así una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos

15 hidrófobos mejorada.

12. Un método para hacer una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos hidrófobos mejorada, el método que comprende:

20 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3,

en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa, la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

haciendo así una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos hidrófobos mejorada.

25

13. Una preparación mezclada en seco que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba; y

un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3,

30 en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa, la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

14. Una preparación mezclada en seco que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba; y

5 un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3,

en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa con un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

10 i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza; o

15 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza,

la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

15. Un kit que comprende:

20 una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba;

un agente humectante; y

instrucciones para combinar la pluralidad de entidades de aminoácidos y el agente humectante en una suspensión acuosa que logre un estándar de uniformidad de la suspensión,

25 en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15g/onza; o

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza.

5 16. Un kit que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba;

un agente humectante con un valor HLB de 8-9 o 2-3; y

10 instrucciones para combinar la pluralidad de entidades de aminoácidos y el agente humectante en una suspensión acuosa que logre un estándar de uniformidad de la suspensión,

17. Un método para dirigir el suministro de una suspensión acuosa, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y

15 proporcionar instrucciones para combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

20 i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15g/onza; o

25 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, dirigiendo así la provisión de una suspensión acuosa.

18. Un método para dirigir el suministro de una suspensión acuosa, el método que comprende:

30 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3; y

proporcionar instrucciones para combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

dirigiendo así la provisión de una suspensión acuosa.

5

19. Un método para evaluar la dispersión de una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante,

10 combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa; y

 evaluar si la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión (por ejemplo, según lo definido por una agencia reguladora del gobierno o por la práctica estándar de la industria) mediante la adquisición de un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos
15 (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de las entidades de aminoácidos totales o % en peso de la mezcla total) y,
 opcionalmente, comparar dicho valor con un valor de referencia,
 evaluando así la dispersión de la preparación mezclada en seco.

20 20. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-19, en el que el agente humectante tiene un valor de HLB de 8.

 21. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-19, en el que el agente humectante tiene un valor de HLB de 9.

25

 22. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-19, en el que el agente humectante tiene un valor de HLB de 2.

 23. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las
30 modalidades 1-19, en el que el agente humectante tiene un valor de HLB de 3.

24. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-23, en el que el agente humectante modula (ej., disminuye o aumenta) la tensión superficial de la suspensión acuosa a un rango de valores de tensión de superficie donde se logra la humectación eficiente de los aminoácidos hidrófobos (por ejemplo, medidos mediante tensiómetro de fuerza, tensiómetro óptico o ángulo de contacto).
25. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-24, en el que el agente humectante es un tensioactivo que disminuye la tensión de superficie de la suspensión acuosa (ej., medida por tensiómetro de fuerza, tensiómetro óptico o tensiómetro de ángulo de contacto).
26. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 24 o 25, en el que el rango de valores de tensión superficial es 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 60-70, 60-80, 60-90, 60-100, 70-80, 70-90, 70-100, 80-90, 80-100 o 90-100 milinewtons por metro (mN/m) (ej., medido por tensiómetro de fuerza, tensiómetro óptico o ángulo de contacto).
27. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-26, en el que el agente humectante se elige entre una lecitina o un poloxámero.
28. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-27, en el que el agente humectante se elige entre:
- i) lecitina 40P o una lecitina sustancialmente equivalente,
 - ii) Lipoid 20S o una lecitina sustancialmente equivalente, o
 - iii) poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente.
29. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-28, en el que el agente humectante es lecitina 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

30. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-28, en el que el agente humectante es Lipoid 20S o una lecitina sustancialmente equivalente.
- 5 31. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-28, en el que el agente humectante es poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente.
32. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las
10 modalidades 1-31, en el que el agente humectante tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 2-3, 7-9 u 8-9, ej., 2 -3 o 8-9.
33. El método, mezcla de aminoácidos, preparación combinada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-30 o 32, en el que el agente humectante es una lecitina que comprende uno, dos o
15 todos de:
- a) al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidilcolina (PC) (y opcionalmente menos de 50, 45 o 40% de fosfatidilcolina (PC));
- b) al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,
20 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidilinositol (y opcionalmente menos de 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16 o 15% de fosfatidilinositol); y
- a) al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidiletanolamina (y opcionalmente menos de 50, 45 o 40% de fosfatidiletanolamina).
- 25
34. El método, mezcla de aminoácidos, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-30, 32 o 33, en el que el agente humectante es una lecitina que comprende al menos aproximadamente 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina (PC)).

35. El método, mezcla de aminoácidos, preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-28 o 32-34, en el que el agente humectante es Alcolec Lecitina 40P o una lecitina sustancialmente equivalente a la misma.
- 5 36. El método, mezcla de aminoácidos, preparación combinada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-28, 32 o 33, en el que el agente humectante es Lecitina Lipoide 20S o una lecitina sustancialmente equivalente a la misma.
- 10 37. El método, la mezcla de aminoácidos, la preparación combinada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-28, 31 o 32, en el que el agente humectante es un poloxámero con una masa molecular de núcleo de polioxipropileno de al menos 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200 o 3300 g / mol (y opcionalmente no más de 4000, 3900, 3800, 3700, 3600, 3500, 3400 o 3300 g / mol).
- 15 38. El método, la mezcla de aminoácidos, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-28, 31, 32 o 37, en el que el agente humectante es un poloxámero con un porcentaje de contenido de polioxietileno de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% (y opcionalmente, no más del 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10%).
- 20 39. El método, mezcla de aminoácidos, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-28, 31, 32, 37 o 38, en el que el agente humectante es un poloxámero tiene una masa molecular de núcleo de polioxipropileno de aproximadamente 3300 g/mol (por ejemplo, 3300 g/mol) y un porcentaje de contenido de polioxietileno de aproximadamente 10% (por ejemplo, 10%).
- 25 40. El método, la mezcla de aminoácidos, la preparación combinada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-28, 31, 32 o 37-39, en el que el agente humectante es un poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente al mismo.
- 30 41. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-40, en el que la preparación mezclada en seco comprende el agente humectante.

42. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-40, en el que la preparación mezclada en seco no comprende el agente humectante (por ejemplo, hasta durante o después de la etapa de combinación).

5

43. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-40 o 42, en el que el agente humectante se proporciona en el agua utilizada para formar la suspensión acuosa.

10 44. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-43, en el que la suspensión acuosa y/o la preparación mezclada en seco comprende uno o más excipientes además del agente humectante.

15 45. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-44, en el que la suspensión acuosa y/o la preparación mezclada en seco no comprende ningún agente humectante adicional.

20 46. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-45, en donde la suspensión acuosa tiene un volumen de aproximadamente 2 onzas por dosis o por período de dosificación.

47. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-45, en donde la suspensión acuosa tiene un volumen de aproximadamente 1 onza por dosis o por período de dosificación.

25

48. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-45, en donde la suspensión acuosa tiene un volumen de aproximadamente 0,5 onzas por dosis o por período de dosificación.

49. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-45, en donde la suspensión acuosa tiene un volumen de aproximadamente 0,33 onzas por dosis o por período de dosificación.

5 50. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49, en el que el agente humectante, por ejemplo, lecitina o poloxámero, es 0,5-4% (p/p) de la mezcla seca o 0,1-1,5% (p/p) de la suspensión acuosa.

10 51. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49, en el que el agente humectante, por ejemplo, lecitina, es al menos 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1 o 1,05% (p / p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente menor o igual a 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, o 1.1%).

15 52. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49 o 51, en el que el agente humectante, por ejemplo, lecitina, no es más de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, o 1.1% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, o 1.05%).

20 53. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49, en el que el agente humectante, por ejemplo, lecitina, es aproximadamente 0.5-1.5% (p / p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente.

25 54. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49, en el que el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, es al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, o 2.5%
30 (p/p) del peso en seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente

humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente menor o igual a 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6 o 0.5% (p/p)).

5 55. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49 o 54, en el que el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, no es más de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, , 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, o 0.5% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2, 10 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, o 2.5% (p/p)).

56. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-49, 54 o 55, en el que el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, es aproximadamente 0,5-2,25% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades 15 de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente.

57. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-8 u 11-56, en el que la combinación comprende agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua (por ejemplo, en un recipiente, por ejemplo, una jarra).

20 58. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 57, en el que agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua tiene una duración de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos (y opcionalmente, no más de 120, 100 , 80, 60, 40, 30 o 15 minutos, o 60, 25 50, 40 o 30 segundos).

59. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 57, en el que se continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa parece uniforme, por ejemplo, mediante inspección visual.

30

60. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 57, en el que se continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.
- 5 61. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-8 u 11-56, en donde la combinación comprende someter la pluralidad de entidades de aminoácidos, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla, ej., que usa difusión por convección, o mecanismo de mezcla de la cizalla.
- 10 62. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-61, en el que la preparación mezclada en seco y/o suspensión acuosa es adecuada para administración oral.
- 15 63. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-62 en el que la preparación mezclada en seco y/o la suspensión acuosa comprende además uno o más excipientes.
- 20 64. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 63, en el que el excipiente es un excipiente que es adecuado para la administración oral.
- 25 65. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 63 o 64, en el que el excipiente es un agente aromatizante.
66. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 65, en el que el agente aromatizante produce un aroma seleccionado entre melocotón, mango, limón, lima, naranja y crema de naranja.
- 30 66. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 66, en el que el aroma es una crema de naranja.

67. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 63-66, en el que el excipiente es una sustancia generalmente considerada segura (GRAS), por ejemplo, una sustancia de la Lista de Avisos GRAS de la Administración Federal de Drogas.

5

68. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-67, en el que la preparación mezclada en seco y/o suspensión acuosa no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

10 69. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-68, en el que el nivel de contaminación microbiana de la preparación mezclada en seco y/o suspensión acuosa está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

15 70. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-69, en el que la preparación mezclada en seco cumple un estándar de referencia, por ejemplo, uniformidad de la composición.

71. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 70, en el que el estándar de referencia lo establece un fabricante de la preparación mezclada en seco.

20

72. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 70, en el que el estándar de referencia lo establece un fabricante que tiene la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la preparación mezclada en seco.

25 73. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 70, en el que el estándar de referencia lo establece una entidad farmacopeica o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia farmacopeica, por ejemplo, la USP o NF.

30 74. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 70, en el que el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia

gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la preparación mezclada en seco.

- 5 75. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 74, en el que la agencia gubernamental comprende una o más de las siguientes agencias: Administración Federal de Medicamentos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), SwissMedic, Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA), Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA), Health Canada o Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA).
- 10 76. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-8 u 11-75, en el que la combinación produce una capa de espuma en la parte superior de la suspensión acuosa.
- 15 77. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 76, en el que la combinación comprende dejar en reposo la suspensión acuosa, por ejemplo, después de agitar o invertir o someter la suspensión acuosa a una condición de mezcla (por ejemplo, para reducir el tamaño de la capa de espuma).
- 20 78. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 77, en el que dejar en reposo la suspensión acuosa reduce el tamaño de la capa de espuma de manera que la capa de espuma no interfiere con el procesamiento o uso posterior (ej., embebido) por un usuario final de la suspensión acuosa.
- 25 79. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 77, en el que dejar en reposo la suspensión acuosa reduce el grosor de la capa de espuma en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100% (por ejemplo, elimina la capa de espuma).
- 30 80. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 77, en el que dejar en reposo la suspensión acuosa tiene una duración de menos de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12,

11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 minutos, por ejemplo, menos de 10 o 5 minutos, (y opcionalmente al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 minutos).

5 81. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 77-80, en el que el reposo continúa hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

10 82. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de 1-81, en el que el estándar de uniformidad de la suspensión comprende la cantidad de una entidad de aminoácido (por ejemplo, una entidad de aminoácido hidrófoba) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades de aminoácidos totales o % en peso de la mezcla total) que difieren de la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en la suspensión acuosa en menos de una cantidad determinada, por ejemplo, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1%.

15 82. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de 1-81, en el que el estándar de uniformidad de la suspensión comprende la cantidad de una entidad de aminoácido (por ejemplo, una entidad de aminoácido hidrófoba) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades de aminoácidos totales o % en peso de la mezcla total) que difieren de la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en un segundo punto de muestreo en menos de una cantidad determinada, por ejemplo, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1%.

25 83. El método de cualquiera de 1-8, 11, 12 o 17-82, que comprende adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades totales de aminoácidos o % en peso de la mezcla total).

30 84. El método de la modalidad 83, que comprende comparar el valor con un valor de referencia, por ejemplo, la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en la suspensión acuosa.

85. El método de cualquiera de 1-8, 11, 12 o 17-84, que comprende adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades totales de aminoácidos o % en peso de la mezcla total) y adquirir un valor para la cantidad de la entidad de aminoácidos en un segundo punto de muestreo.
86. El método de la modalidad 85, que comprende comparar los valores.
87. El método de cualquiera de las modalidades 83-86, en el que adquirir un valor comprende usar HPLC-UV, UPLC-UV, HPLC-UV marcado con OPA, Accqtag HPLC-UV y/o LC/MS.
88. El método de cualquiera de las modalidades 83-87, en el que adquirir un valor comprende además derivatizar una o más de las entidades farmacéuticas de aminoácidos con una fracción detectable.
89. El método de la modalidad 88, en el que la fracción detectable es una fracción fluorescente.
90. El método de la modalidad 89, en el que la fracción fluorescente es o-ftalaldehído (OPA) o cloroformiato de fluorenilmetoxi (Fmoc).
91. El método de la modalidad 88, en el que la fracción detectable es un cromóforo.
92. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 76-91, en el que la capa de espuma tiene un espesor menor con respecto a una capa de espuma formada combinando una suspensión acuosa similar que no comprende el agente humectante.
93. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 92, en el que la capa de espuma es al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100% menos gruesa que la capa de espuma formada combinando una suspensión acuosa similar que no comprende el agente humectante.

94. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 76-93, en el que dejar en reposo la suspensión acuosa reduce el tamaño de la capa de espuma más rápido que el reposar reduce el tamaño de la capa de espuma formada al combinar una suspensión acuosa similar que no comprende el agente humectante.
95. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de la modalidad 94, en el que el reposo reduce el tamaño de la capa de espuma al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500 o 1000% más rápido que el reposar reduce el tamaño de la capa de espuma formada al combinar una suspensión acuosa similar que no comprende el agente humectante.
96. El método, la preparación mezclada en seco o el kit de cualquiera de las modalidades 1-8 u 11-95, en el que la combinación, por ejemplo, la constitución y/o reconstitución, no forma una capa de espuma.
97. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-96, en el que la tasa de solubilización de un aminoácido de la suspensión acuosa (ej., un aminoácido hidrófobo) aumenta en relación con una suspensión similar que no comprende el agente humectante.
98. El método de la modalidad 97, en donde la tasa de solubilización aumenta en al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500 o 1000% con respecto a una suspensión similar que no comprende el agente humectante.
99. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-98, en el que la entidad de aminoácidos hidrófobos es un aminoácido de cadena ramificada (BCAA).
100. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1 a 99, en el que la entidad de aminoácidos hidrófobos se elige entre:
una entidad de aminoácido de leucina;

una entidad de aminoácido de valina;
una entidad de aminoácido de isoleucina; o
una entidad de aminoácido triptófano.

5 101. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-100, donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende una, dos, tres, cuatro o todas de:

una entidad de aminoácido de leucina;
una entidad de aminoácido de valina;
10 una entidad de aminoácido de isoleucina; o
una entidad de aminoácido triptófano.

102. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-101, en donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:

15 una entidad de aminoácido de leucina;
una entidad de aminoácido de arginina;
una entidad de aminoácido de glutamina; y
una entidad de N-acetilcisteína (NAC).

20 103. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-100, en donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:

una entidad de aminoácido de leucina;
una entidad de aminoácidos de isoleucina;
una entidad de aminoácido de valina;
25 una entidad de aminoácido de arginina;
una entidad de aminoácido de glutamina; y
una entidad de N-acetilcisteína (NAC).

104. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 102 o 103, en el que la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:

30 una entidad de aminoácidos de glicina; o

una entidad de aminoácido de serina.

105. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 102 o 103, en el que la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende una o más de:

una entidad de aminoácido de histidina;
una entidad de aminoácidos de lisina;
una entidad de aminoácidos de fenilalanina; o
una entidad de aminoácidos treonina.

106. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 102, en el que la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende una o ambas de:

una entidad de aminoácidos de serina; y
una entidad de aminoácidos de carnitina.

107. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-100, donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende una, dos, tres, o todas de:

una entidad de aminoácido de leucina;
una entidad de aminoácidos de isoleucina;
una entidad de aminoácido de arginina;
una entidad de N-acetilcisteína (NAC); o
una entidad de aminoácidos de carnitina.

108. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las modalidades 1-100, en donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:

una, dos o todas de:
una entidad de aminoácido de leucina;
una entidad de aminoácido de isoleucina; o
una entidad de aminoácido de valina;
una, dos o todas de:

- una entidad de aminoácido de histidina;
una entidad de aminoácido de lisina; o
una entidad de aminoácido de treonina; y
una, dos o todas de:
- 5 una entidad de aminoácido de ornitina;
 una entidad de aminoácido de aspartato; o
 una sal de combinación de una entidad de aminoácido de ornitina y una entidad de
aminoácido de aspartato.
- 10 109. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las
modalidades 1-100, en donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:
 una entidad de aminoácido de arginina;
 una entidad de aminoácido de citrulina; y
 una entidad de N-acetilcisteína (NAC).
- 15
110. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de la modalidad 109, en
donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:
 una entidad de aminoácido de glutamina; y
 una entidad de aminoácidos de carnitina
- 20 111. El método, suspensión acuosa, preparación mezclada en seco o kit de cualquiera de las
modalidades 1-100, en donde la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende:
 una, dos o todas de:
 una entidad de aminoácido de leucina;
 una entidad de aminoácido de isoleucina; o
25 una entidad de aminoácido de valina;
 una entidad de N-acetilcisteína (NAC); y
 una entidad de acetil-carnitina (ALCAR).
- 30 112. Un método para estabilizar la N-acetilcisteína (NAC), *ej.*, en presencia de la
carnitina (CAR), el método comprende:

formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco se reduce en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia,

5 en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua, estabilizando así la NAC.

113. Un método para disminuir la desacetilación de la N-acetilcisteína (NAC) en presencia de la carnitina (CAR), comprendiendo el método:

10 formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco se reduce en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia,

15 en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua, disminuyendo así la desacetilación de la NAC en presencia de un aceptor de acetilo (*ej.*, CAR).

114. Un método para la fabricación de una preparación mezclada en seco que comprende la N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), comprendiendo el método:

20 formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco se reduce en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia,

25 en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua, fabricando así una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y CAR.

115. El método de cualquiera de las modalidades 112-114, que comprende además:
determinar el nivel de la NAC, *ej.*, en un primer momento y en un segundo momento;

30 opcionalmente, comparar el nivel de NAC con un valor de referencia, *ej.*, un valor de NAC entre 90-110 % del nivel original de NAC en la preparación mezclada en seco.

116. El método de cualquiera de las modalidades 112-115, en donde las condiciones comprenden una o más (*ej.*, todas) de:

- 5 i) la preparación mezclada en seco comprende un adsorbente y la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia que comprende NAC y CAR en ausencia del adsorbente;
- ii) mantener una concentración de agua (*ej.*, agua libre y no adsorbida (*ej.*, capaz de reaccionar o facilitar la reacción de NAC)) en la preparación mezclada en seco de menos de 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p);
- 10 iii) la CAR se proporciona en una forma (*ej.*, polimorfo cristalino o forma de sal alternativa) con higroscopicidad reducida con respecto a la forma de base libre de CAR, *ej.*, proporcionada en forma de levocarnitina, carnitina HCl o tartrato de carnitina; o
- iv) la preparación mezclada en seco comprende uno o más de otros componentes (*ej.*, entidades de aminoácidos) en una forma (*ej.*, polimorfo) con higroscopicidad reducida, *ej.*, en
- 15 relación con la forma de base libre de la entidad de aminoácidos.

117. Un método para evaluar la estabilidad de la N-acetilcisteína (NAC) en una preparación mezclada en seco, comprendiendo el método:

- 20 proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende la NAC; y
- determinar el nivel de la NAC, *ej.*, en un primer momento y en un segundo momento; y
- opcionalmente, comparar el nivel de NAC con un valor de referencia, *ej.*, un valor de NAC entre 90-110 % del nivel original de NAC en la mezcla.
- en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9,
- 25 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua,
- evaluando así la estabilidad de NAC en una preparación mezclada en seco.

118. El método de la modalidad 117, en donde la preparación mezclada en seco comprende la carnitina (CAR).

30

119. El método de cualquiera de las modalidades 112-118, en donde la preparación mezclada en seco comprende un adsorbente.

5 120. El método de cualquiera de las modalidades 115 o 117-119, en donde la determinación del nivel de la NAC comprende un método descrito en el presente documento, *ej.*, HPLC o espectrometría de masas, *ej.*, espectrometría de masas de alta resolución.

10-121. El método de cualquiera de las modalidades 112-120, en donde formar o proporcionar la preparación mezclada en seco comprende:
10 poner en contacto la NAC con el adsorbente, formando así una primera mezcla; y
poner en contacto la primera mezcla con CAR, formando así la preparación mezclada en seco.

15 122. El método de cualquiera de las modalidades 112-120, en donde formar o proporcionar la preparación mezclada en seco comprende:
poner en contacto la CAR con el adsorbente, formando así una primera mezcla; y
poner en contacto la primera mezcla con NAC formando así la preparación mezclada en seco.

20 123. El método de cualquiera de las modalidades 112-120, en donde formar o proporcionar la preparación mezclada en seco comprende:
poner en contacto la NAC y la CAR con el adsorbente (*ej.*, simultáneamente), formando así la preparación mezclada en seco.

25 124. El método de la modalidad 121, en donde la primera mezcla carece de la CAR.

125. El método de la modalidad 122, en donde la primera mezcla carece de la NAC.

30 126. El método de cualquiera de las modalidades 121-125, en donde la primera mezcla y/o la preparación mezclada en seco son un polvo, por ejemplo, que comprende menos de 5, 4, 3,

2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, o 0,1 % (p/p) de agua.

5 127. Un método de pretratamiento de N-acetilcisteína (NAC), comprendiendo el método:
proporcionar una mezcla de NAC y un adsorbente,
pretratando así la NAC.

10 128. Un método de pretratamiento de la carnitina (CAR), comprendiendo el método:
proporcionar una mezcla de CAR y un adsorbente,
pretratando así la CAR.

129. El método de la modalidad 128, en donde la mezcla de CAR y adsorbente carece de NAC.

15 130. El método de la modalidad 127, en donde la mezcla de la NAC y el adsorbente carece de CAR.

20 20-131. El método de cualquiera de las modalidades 127-130, en donde la mezcla es una preparación mezclada en seco que comprende una pluralidad de entidades de aminoácidos.

132. Un método para la fabricación de una preparación mezclada en seco que comprende la N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), comprendiendo el método:
proporcionar la NAC pretratada mezclada con el adsorbente, y
formar una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y la CAR
25 pretratadas,
fabricando así una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y CAR.

133. Un método para la fabricación de una preparación mezclada en seco que comprende la N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), comprendiendo el método:
30 proporcionar la CAR pretratada mezclada con el adsorbente, y

formar una preparación mezclada en seco que comprende la CAR y la NAC pretratadas,

fabricando así una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y CAR.

5 134. El método de la modalidad 132, en donde proporcionar la NAC pretratada comprende el método de cualquiera de las modalidades 127, 130 o 131.

135. El método de la modalidad 132, en donde proporcionar la NAC pretratada comprende adquirir, por ejemplo, adquirir la NAC pretratada.

10

136. El método de la modalidad 133, en donde proporcionar la CAR pretratada comprende el método de cualquiera de las modalidades 128 o 129.

15 137. El método de la modalidad 133, en donde proporcionar la CAR pretratada comprende adquirir, por ejemplo, adquirir la CAR pretratada.

138. Una preparación mezclada en seco que comprende:

N-acetilcisteína (NAC), carnitina (CAR) y un adsorbente (*ej.*, SiO₂),

20 en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua, y en donde el adsorbente (*ej.*, SiO₂) está presente en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,225, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 o 5 %, *ej.*, al menos 0,3 %, (y opcionalmente menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,575, 0,55, 0,525, 0,5, 25 0,475, 0,45, 0,425, 0,4, 0,375, 0,35 o 0,325 %).

139. Una preparación mezclada en seco que comprende:

N-acetilcisteína (NAC) y un adsorbente (*ej.*, SiO₂),

30 en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua, y

en donde el adsorbente (*ej.*, SiO₂) está presente en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, o 40 % (y opcionalmente menos de 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, o 6,5 %).

5

140. Una preparación mezclada en seco que comprende: N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), en donde el adsorbente adsorbe a la NAC, *ej.*, para disminuir la desacetilación de la NAC, *ej.*, mediante la CAR.

10 30-141. Una preparación mezclada en seco que comprende: N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), en donde el adsorbente adsorbe a la CAR, *ej.*, para disminuir la desacetilación de la NAC, *ej.*, mediante la CAR.

15 142. El método de cualquiera de las modalidades 116 o 119-137, en donde pretratar la CAR, pretratar la NAC, poner en contacto la CAR con el adsorbente, poner en contacto la NAC con el adsorbente, formar la preparación mezclada en seco o formar la primera mezcla adsorbe el adsorbente a una o ambas de CAR o NAC (*ej.*, como se demuestra mediante microscopía visual, *ej.*, mediante los métodos del Ejemplo 5).

20 143. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 140-142, en donde la adsorción comprende partículas circundantes de CAR, NAC o ambas con una capa adsorbida (*ej.*, una capa parcial o completa) de adsorbente con al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 o 50 µm de grosor (y opcionalmente no más de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 µm).

25

144. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116, 119-137 o 140-143, en donde pretratar la CAR, pretratar la NAC, poner en contacto la CAR con el adsorbente, poner en contacto la NAC con el adsorbente, formar la preparación mezclada en seco o formar la primera mezcla del adsorbente adsorbe la NAC y/o la CAR y disminuye la
30 concentración de agua libre no adsorbida alrededor de NAC y/o CAR en relación con la concentración de agua libre no adsorbida alrededor de NAC o CAR en ausencia del adsorbente.

145. El método o preparación mezclada en seco de la modalidad 144, en donde la concentración de agua libre no adsorbida disminuye en al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 % con respecto a la NAC o CAR en ausencia del adsorbente.

5

146. El método o preparación mezclada en seco de cualquier modalidad anterior, en donde la preparación mezclada en seco, la primera mezcla, la NAC pretratada o la CAR pretratada comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua.

10

147. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-146, en donde el adsorbente se elige entre: SiO₂, silicato de magnesio, silicato de calcio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, MgO, sulfato de calcio, CaCl₂, silicato de aluminio metálico, ácido Si anhidro, silicato de magnesio y aluminio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio o cualquier otro adsorbente apropiado.

15

148. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-146, en donde el adsorbente es SiO₂.

20

149. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147 o 148, en donde el SiO₂ es SiO₂ coloidal.

150. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-149, en donde el SiO₂ es mesoporoso.

25

40-151. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-150, en donde el SiO₂ tiene un tamaño de partícula primaria promedio de 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-50, 20-40, 20-30, 30-50, 30-40, o 40-50 nm.

30

152. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-151, en donde el SiO₂ tiene un tamaño de superficie promedio de 50-1000, 50-900, 50-800, 50-700, 50-600, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 100-1000, 100-900, 100-800, 100-700, 100-600, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200, 200-1000, 200-900, 200-800, 200-700, 200-600, 200-500, 200-400, 200-300, 300-1000, 300-900, 300-800, 300-700, 300-600, 300-500, 300-400, 400-1000, 400-900, 400-800, 400-700, 400-600, 400-500, 500-1000, 500-900, 500-800, 500-700, 500-600, 600-1000, 600-900, 600-800, 600-700, 700-1000, 700-900, 700-800, 800-1000, 800-900, o 900-1000 m²/g.
153. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-152, en donde el SiO₂ tiene un tamaño de superficie promedio de aproximadamente 200-300 m²/g.
154. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-153, en donde el SiO₂ tiene una densidad aparente de menos de 0,1 g/ml.
155. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 147-154, en donde el SiO₂ es un Aerosil 300 SiO₂, o sustancialmente equivalente al mismo.
156. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-155, en donde el adsorbente, *ej.*, SiO₂, está presente en la primera mezcla, mezcla de la NAC y el adsorbente (*ej.*, SiO₂), o mezcla de la CAR y el adsorbente (*ej.*, SiO₂), en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, o 40 % (y opcionalmente de al menos 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, o 6,5 %).
157. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-156, en donde el adsorbente, *ej.*, SiO₂, está presente en la primera mezcla, mezcla de la NAC y el adsorbente (*ej.*, SiO₂), o mezcla de la CAR y el adsorbente (*ej.*, SiO₂), en un porcentaje en peso (p/p) menor o igual a 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, o 6,5

% (y opcionalmente al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, o 40 %).

5 158. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-157, en donde el adsorbente (*ej.*, SiO₂) está presente en la preparación mezclada en seco en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,225, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 o 5 %, *ej.*, al menos 0,3 %, (y opcionalmente menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,575, 0,55, 0,525, 0,5, 0,475, 0,45, 0,425, 0,4, 0,375, 0,35 o 0,325 %).

10 159. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-158, en donde el adsorbente (*ej.*, SiO₂) está presente en la preparación mezclada en seco o mezcla del adsorbente (*ej.*, SiO₂), NAC y CAR en un porcentaje en peso (p/p) menor o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,5, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,575, 0,55, 0,525, 0,5, 0,475, 0,45, 0,425, 0,4, 15 0,375, 0,35, o 0,325 % (y opcionalmente de al menos 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,175, 0,2, 0,225, 0,25, 0,275, 0,3, 0,325, 0,35, 0,4, 0,425, 0,45, 0,475, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, o 5 %).

20 160. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-159, en donde la NAC de la mezcla o preparación mezclada en seco tiene menos desacetilación en presencia de la CAR que la NAC en una mezcla similar o preparación mezclada en seco que no comprende el adsorbente (*ej.*, según lo medido mediante un ensayo de estabilidad descrito en este documento).

25 50-161. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-160, en donde la CAR de la mezcla o preparación mezclada en seco tiene menos acetilación en presencia de la NAC que la CAR en una mezcla similar o preparación mezclada en seco que no comprende el adsorbente (*ej.*, según lo medido mediante un ensayo de estabilidad descrito en este documento).

30

162. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-161, en el donde 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5 o 100% de la NAC de la preparación mezclada permanece acetilada después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6).

163. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-162, en donde al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 90.5, 91, 91.5, 92, 93, 94 , 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5 o el 100% de la NAC de la preparación mezclada en seco permanece acetilada después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6).

164. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-163, en donde la proporción de la NAC a CAR en la preparación mezclada en seco es de al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 o 4 después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 , 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6).

165. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-164, en donde la proporción de la NAC a CAR en la preparación mezclada en seco es de al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 o 4 después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6).

166. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-165, en donde el nivel de NAC (por ejemplo, p/p) en la preparación mezclada en seco después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6) es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98.5, 99, 99.5 o 100% del nivel original de NAC en la preparación

mezclada en seco (y opcionalmente, no más de 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101 o 100%).

167. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-166, en donde la concentración de la NAC (*ej.*, p/p) en la preparación mezclada en seco después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (*ej.*, medido como se describe en el Ejemplo 6) es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98.5, 99, 99.5 o 100 % de la concentración original de la NAC en la preparación mezclada en seco (y opcionalmente, no más de 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101 o 100 %).

168. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-167, en donde la concentración de un producto de degradación de NAC (*ej.*, cisteína, cistina y/o ALCAR), es menos del 1 % p/p de la preparación mezclada en seco después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa, o después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6).

169. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116 o 119-168, en donde la acetilación de la CAR disminuye en comparación con la acetilación en una mezcla de referencia que comprende NAC y CAR en ausencia del adsorbente.

170. El método o preparación de aminoácidos de cualquiera de las modalidades 116 o 119-169, en donde se evita la acetilación de la CAR, *ej.*, por la presencia del adsorbente.

60-171. El método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-170, en donde formar la preparación mezclada en seco comprende mezclar durante un tiempo suficiente para producir un cambio en la densidad aparente (*ej.*, una disminución o aumento en la densidad aparente).

172. El método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-171, en donde formar la preparación mezclada en seco comprende mezclar durante un tiempo suficiente para producir

una mezcla que tiene un volumen menor que la suma de los volúmenes de los componentes separados.

5 173. El método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-172, en donde formar la preparación mezclada en seco comprende mezclar durante un tiempo suficiente para lograr un estándar de uniformidad, *ej.*, uniformidad de composición.

10 174. El método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-173, en donde poner en contacto o formar comprende agitar o invertir la preparación mezclada en seco o la primera mezcla (*ej.*, en un recipiente, *ej.*, jarra o batidora) para recubrir la NAC o la CAR con SiO₂.

15 175. El método de la modalidad 174, en donde agitar o invertir la preparación mezclada en seco o la primera mezcla tiene una duración de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos (y opcionalmente, no más de 120, 100, 80, 60, 40, 30 o 15 minutos).

20 176. El método de la modalidad 174, en donde se agita o invierte la preparación mezclada en seco o la primera mezcla continua hasta que la preparación mezclada en seco o la primera mezcla parece uniforme, *ej.*, mediante inspección visual.

25 177. El método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-176, en donde poner en contacto o formar comprende someter la preparación mezclada en seco o la primera mezcla a una condición de combinación, *ej.*, que usa difusión por convección o mecanismo de combinación por cizallamiento.

178. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-177, en donde la preparación mezclada en seco comprende además una o más entidades de aminoácidos elegidas entre una, dos o todas las entidades de aminoácidos de leucina, una entidad de aminoácidos de arginina o una entidad de aminoácidos de glutamina.

179. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-178, en el que la preparación mezclada en seco es una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP).

180. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-179, en donde la preparación mezclada en seco se ha sometido a una etapa de procesamiento aguas abajo, *ej.*, acabado de relleno, empaquetado o etiquetado.

70-181. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-179, en donde la preparación mezclada en seco está comprendida dentro de un producto terminado, *ej.*, para su uso o venta a un usuario final.

182. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-181, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

- a) una entidad de aminoácido de leucina;
- b) una entidad de aminoácido de arginina, y/o
- c) una entidad de aminoácidos de glutamina.

5

183. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-71, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

- a) una entidad de aminoácido de leucina;
- b) y una entidad de aminoácido de arginina,
- c) una entidad de aminoácido de glutamina,
- d) una entidad de aminoácido de citrulina,
- e) una entidad de aminoácido de serina,
- f) una entidad de aminoácido de valina,
- g) una entidad de aminoácido de histidina, y
- h) una entidad de aminoácido de lisina.

184. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116-182, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

10

- a) una entidad de aminoácido de leucina;
- b) y una entidad de aminoácido de arginina,
- c) una entidad de aminoácido de glutamina,
- d) una entidad de aminoácido de citrulina,
- e) una entidad de aminoácido de serina,
- f) una entidad de aminoácido de valina,
- g) una entidad de aminoácido de histidina, y
- h) una entidad de aminoácido de lisina, y

en donde el adsorbente es SiO₂, *ej.*, SiO₂ mesoporoso y/o coloidal, por ejemplo, Aerosil 300 SiO₂ o un SiO₂ sustancialmente equivalente.

185. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 112-182, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

- a) una entidad de aminoácido de leucina;
- b) y una entidad de aminoácido de arginina,
- c) una entidad de aminoácido de glutamina,
- d) una entidad de aminoácido de isoleucina; y
- e) una entidad de aminoácido de serina.

186. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las modalidades 116-182, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

- a) una entidad de aminoácido de leucina;
- b) y una entidad de aminoácido de arginina,
- c) una entidad de aminoácido de glutamina,
- d) una entidad de aminoácido de isoleucina; y
- e) una entidad de aminoácido de serina, y

en donde el adsorbente es SiO₂, *ej.*, SiO₂ mesoporoso y/o coloidal, por ejemplo, Aerosil 300 SiO₂ o un SiO₂ sustancialmente equivalente.

187. Una preparación mezclada en seco hecha por el método de cualquiera de las modalidades 112-137 o 142-186.

5 188. Una preparación de la NAC pretratada preparada mediante el método de cualquiera de las modalidades 127, 130 o 131.

189. Una preparación de la CAR pretratada preparada mediante el método de cualquiera de las modalidades 128 o 129.

10 190. Una composición acuosa de dosis única (por ejemplo, suspensión acuosa) que comprende:

una preparación que comprende uno o más aminoácidos y un agente humectante, en donde opcionalmente la preparación es la preparación mezclada en seco de cualquiera de las realizaciones 13, 14, 27-67 y 100-111; y

15 un volumen de agua,

en donde la composición acuosa de dosis única comprende una dosis total de aminoácidos de al menos 8 gramos de aminoácidos por dosis.

20 191. La composición acuosa de dosis única de la realización 190, en la que la dosis total de aminoácidos no es más de 28 gramos de aminoácidos por dosis, por ejemplo, la dosis total de aminoácidos es 8-10, 10-15, 15-20, 20-25, o 25-28 gramos de aminoácidos por dosis.

25 192. La composición acuosa de dosis única de la realización 190 o 191, en la que la concentración total de aminoácidos es de al menos 1,4 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es de 6 oz.

193. La composición acuosa de dosis única de cualquiera de las realizaciones 190-192, en la que la concentración total de aminoácidos no es más de 5 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos es 1.4-2, 2-3, 3-4, o 4-5 g / oz.

30

194. La composición acuosa de dosis única de la realización 190 o 191, en la que la concentración total de aminoácidos es de al menos 2 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es de 4 oz.

5 195. La composición acuosa de dosis única de la realización 190, 191 o 194, en la que la concentración total de aminoácidos no es más de 7 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos es 2-3, 3-4, 4 -5, 5-6 o 6-7 g / oz.

10 196. La composición acuosa de dosis única de la realización 190 o 191, en la que la concentración total de aminoácidos es de al menos 5,5 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es de 2 oz.

15 197. La composición acuosa de dosis única de la realización 190, 191 o 196, en la que la concentración total de aminoácidos no es superior a 14 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos es 5,5-6, 6-8, 8-10, 10-12 o 12-14 g / oz.

198. Una composición acuosa de dosis única (por ejemplo, suspensión acuosa) que comprende:

20 una preparación que comprende uno o más aminoácidos y un agente humectante, en donde opcionalmente la preparación es la preparación mezclada en seco de cualquiera de las realizaciones 13, 14, 27-67 y 100-111; y

un volumen de agua,

25 en donde la composición acuosa de dosis única comprende un aminoácido hidrofóbico total (por ejemplo, entidad leucina (L) -aminoácido, entidad isoleucina (I) -aminoácido, entidad valina (V) -aminoácido, entidad fenilalanina (F) -aminoácido , y triptófano (W) -aminoácido) dosis de al menos 1 gramo de aminoácidos hidrófobos totales por dosis.

30 199. La composición acuosa de dosis única de la realización 198, en la que la dosis total de aminoácidos hidrófobos no es más de 15 gramos de aminoácidos por dosis, por ejemplo, en la que la dosis total de aminoácidos hidrófobos es 1-3, 3-5, 5- 7, 7-9, 9-11, 11-13 o 13-15 gramos de aminoácidos por dosis.

200. La composición acuosa de dosis única de la realización 198 o 199, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos es al menos 0,2 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es 6 oz.

5

201. La composición acuosa de dosis única de cualquiera de las realizaciones 198-200, en la que la concentración total de aminoácidos no es superior a 2,5 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos es 0,2-1, 1-1,5, 1,5-2 o 2-2,5 g / oz.

10 202. La composición acuosa de dosis única de la realización 198 o 199, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos es de al menos 0,3 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es 4 oz.

15 203. La composición acuosa de dosis única de la realización 198, 199 o 202, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos no es más de 4 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos es 0,3-1, 1-2, 2-3 o 3-4 g / oz.

20 204. La composición acuosa de dosis única de la realización 198 o 199, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos es al menos 0,6 g / oz, opcionalmente en la que el volumen de agua es 2 oz.

25 205. La composición acuosa de dosis única de la realización 198, 199 o 204, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos no es superior a 7,5 g / oz, por ejemplo, en la que la concentración total de aminoácidos hidrófobos es 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7 o 7-7,5 g / oz.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El expediente de patente o solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujos en color, tras la solicitud y el pago de la tasa necesaria.

Las FIGS. 1A-1F muestran los efectos de un agente humectante sobre la dispersión de entidades de aminoácidos en una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco 1 de ejemplo (que comprende una Fracción Activa). **La FIG. 1A** muestra una suspensión acuosa que comprende una dosis única de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo sin agente humectante inmediatamente después de agitar (primer panel), 5 minutos de reposo después de agitar (segundo panel), después de la resuspensión (tercer panel) o 5 minutos de reposo después de la resuspensión (cuarto panel). **La FIG. 1B** muestra una suspensión acuosa que comprende una dosis única de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con 60 mg de un agente humectante, lecitina (Alcolec 40P), inmediatamente después de agitar (primer panel), una hora de reposo después de agitar (segundo panel), y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (realizada una hora después de la agitación inicial) (tercer panel). **La FIG. 1C** muestra una suspensión acuosa que comprende una dosis única de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con 100 mg de agente humectante, poloxámero 331, inmediatamente después de agitar (primer panel), 5 minutos de reposo después de agitar (segundo panel), después de la resuspensión (tercer panel) o 5 minutos de reposo después de la resuspensión (cuarto panel). **La FIG. 1D** muestra un ensayo de titulación, en el que se incluyeron concentraciones crecientes de 0 mg a 60 mg de un agente humectante, se incubó lecitina (Lipoid S20) en suspensiones acuosas de dosis única de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo. La dispersión de las entidades de aminoácidos y la formación de espuma se evaluaron visualmente inmediatamente después de la agitación (imagen superior izquierda), 5 minutos de reposo después de la agitación (parte inferior izquierda), después de la resuspensión (imagen superior derecha) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (imagen inferior derecha). **La FIG. 1E** muestra los efectos de la inclusión de 60 mg de un agente humectante, lecitina (Alcolec 40P), en preparaciones mezcladas en seco de ejemplo que se dispersan en diferentes volúmenes (0,33, 0,5, 1 o 2 onzas) de agua. La dispersión de las entidades de aminoácidos y la formación de espuma se evaluaron después de la agitación inicial (panel superior), 6 minutos de reposo después de agitar (panel central) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (panel inferior). **La FIG. 1F** muestra una prueba visual de la administración de la dosis (cantidad de material que se extrae fácilmente del recipiente de preparación) para una suspensión acuosa de control que comprende la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo sin agente humectante (dos tubos a la izquierda) y una suspensión

acuosa que comprende la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con 60 mg de un agente humectante, lecitina (Alcolec 40P) (tubo derecho).

Las FIGs. 2A-2C muestran los efectos de agentes humectantes sobre la dispersión de entidades de aminoácidos en una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco 2 de ejemplo (que comprende una Fracción Activa). **La FIG. 2A** muestra la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas de control de varios volúmenes (1 dosis de entidades de aminoácidos agregada a 4 oz, 2 oz, 1 oz o 0.5 oz de agua) sin agente humectante, inmediatamente después de la agitación (panel superior) o 6 minutos de reposo después de la agitación y resuspensión (panel inferior). **La FIG. 2B** muestra la dispersión de entidades de aminoácidos en una suspensión acuosa con 60 mg de agente humectante de lecitina (Alcolec 40P) en varios volúmenes de suspensión (4, 2, 1 o 0,5 onzas) por dosis, inmediatamente después de agitar (panel superior) o 5 minutos de reposo después de la agitación y resuspensión (panel inferior). **La FIG. 2C** muestra un minutos de titulación con concentraciones crecientes (de 20 mg a 100 mg) de un agente humectante, lecitina (Alcolec 40P), en una dosis única de la preparación mezclada en seco 2 de ejemplo utilizada para reconstituir suspensiones acuosas después de la agitación inicial (arriba a la izquierda), 5 minutos de reposo después de la agitación (abajo a la izquierda), después de la resuspensión (arriba a la derecha) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo a la derecha).

Las FIGs. 3A-3E muestran los efectos de agentes humectantes sobre la dispersión de entidades de aminoácidos en una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco 3 de ejemplo (que comprende una Fracción Activa). **La FIG. 3A** muestra los efectos de los agentes humectantes, lecitina (Alcolec 40P) o poloxámero 331, sobre la dispersión de las entidades de aminoácidos inmediatamente después de la reconstitución (arriba a la izquierda), 5 minutos de reposo después de la reconstitución (arriba a la derecha), 5 minutos de reposo después de la resuspensión (que se realizó 5 minutos de reposo después de la reconstitución) (abajo a la izquierda) y 1 hora de reposo después de la reconstitución (abajo a la derecha). **La FIG. 3B** muestra los efectos de un agente humectante, lecitina (Alcolec 40P), en diferentes volúmenes de suspensión acuosa (0,5-2 onzas) por dosis que comprende la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo, inmediatamente después de la agitación (panel superior) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (que se realizó con 5 minutos de reposo después de la agitación) (panel inferior). **La FIG. 3C** muestra un ensayo de titulación con lecitina (Alcolec

40P) en el que se incluyeron concentraciones crecientes de agente humectante de 40 mg a 100 mg en una dosis única de la preparación mezclada en seco constituida para hacer suspensiones acuosas, agitación posterior al inicio (arriba a la izquierda), después de la resuspensión (arriba a la derecha), 5 minutos de reposo después de la agitación (abajo a la izquierda) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo a la derecha). **La FIG. 3D** muestra un ensayo de titulación con poloxámero 331 en el que se incluyeron concentraciones crecientes de agente humectante de 50 mg a 200 mg en el agua utilizada para reconstituir una dosis única de la preparación mezclada en seco 3 en suspensiones acuosas, agitación posterior al inicio (arriba a la izquierda), resuspensión posterior (arriba a la derecha), 5 minutos de reposo después de la agitación (abajo a la izquierda) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo a la derecha). **La FIG. 3E** muestra un ensayo de titulación con lecitina (Lipoid 20S) (también conocido como Lipoid S20) en el que se incluyeron concentraciones crecientes de agente humectante de 60 mg a 150 mg en una dosis única de la preparación mezclada en seco 3 utilizada para reconstituir suspensiones acuosas 3, agitación posterior al inicio (arriba a la izquierda), resuspensión posterior (arriba a la derecha), 5 minutos de reposo después de la agitación (abajo a la izquierda) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo a la derecha).

Las FIGs. 4A-4B muestran los efectos del recubrimiento de SiO₂ sobre las partículas de la NAC. **La FIG. 4A** muestra una composición que comprende la NAC y SiO₂ en múltiples momentos (premezclado, 30 segundos, 5 minutos y 10 minutos) durante el proceso de mezclado de los dos componentes. Después de agitar durante 10 minutos, se obtuvo una mezcla completamente mezclada de la NAC y SiO₂. **La FIG. 4B** muestra imágenes microscópicas de partículas de la NAC recubiertas con SiO₂ después de la mezcla.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación está dirigida, en parte, a métodos para mejorar la dispersión de un aminoácido, por ejemplo, un aminoácido hidrófobo, en una suspensión acuosa, que comprenden proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende el aminoácido (por ejemplo, aminoácido hidrófobo), y un agente humectante, y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión. La presente divulgación se dirige además, en parte, a métodos de: fabricar, preparar o formular una suspensión acuosa; reducir la formación de

espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo; y aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (ej., aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, que comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende el aminoácido (ej., aminoácido hidrófobo) y un agente humectante, y combinar la preparación mezclada en seco, agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de suspensión. La presente divulgación se dirige, además, en parte, a métodos para hacer una preparación mezclada en seco con una dispersión mejorada de aminoácidos hidrófobos que comprenden proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante. La presente divulgación se dirige, además, en parte, a suspensiones acuosas y preparaciones mezcladas en seco (ej., PGDBP) fabricadas, modificadas o evaluadas por los métodos descritos en el presente documento. La siguiente descripción detallada caracteriza estos aspectos de la invención.

Sin desear estar ligado a ninguna teoría, varios aminoácidos son capaces de reaccionar entre sí en condiciones típicas de preparación y almacenamiento, incluso en mezclas secas. Esta inestabilidad reduce la vida útil y el valor de las mezclas de aminoácidos. Esta divulgación proporciona, entre otras cosas, técnicas y composiciones para mejorar la estabilidad y disminuir la reactividad de los aminoácidos en mezclas.

La presente divulgación se dirige, además, en parte, a un método para estabilizar la NAC en presencia de un aceptor de acetilo, ej., CAR, en una preparación mezclada en seco, comprendiendo el método formar la preparación mezclada en seco en condiciones que disminuyen la acetilación de la NAC. Tales condiciones incluyen, pero no se limitan a: la presencia de un adsorbente; mantener una concentración de agua (ej., agua libre no adsorbida (ej., capaz de reaccionar o facilitar la reacción de la NAC)) en la preparación mezclada en seco de menos del 5 % o menos del 2 % (p/p); proporcionar el aceptor de acetilo (ej., CAR) en una forma (ej., polimorfo cristalino o forma de sal alternativa) con higroscopicidad reducida con respecto a una forma de base libre del aceptor de acetilo (ej., CAR); y/o proporcionar otro componente (ej., entidad de aminoácido) en una forma (ej., polimorfa) con higroscopicidad reducida, ej., en relación con la forma de base libre de la entidad de aminoácidos. Sin desear estar ligado a la teoría, se cree que la presencia de agua facilita la desacetilación de la NAC, ej., por el aceptor de acetilo (ej., CAR). Disminuir la interacción de la NAC con el agua, ej., y por lo tanto el aceptor de acetilo (ej., CAR), en la preparación mezclada en seco puede mejorar la

estabilidad de la NAC y la utilidad de la preparación mezclada en seco en aplicaciones aguas abajo, *ej.*, como una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP). La divulgación proporciona además preparaciones mezcladas en seco producidas mediante el uso de los métodos descritos en este documento. La divulgación proporciona además métodos para

5 pretratar la NAC y/o el aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) al poner en contacto la NAC o el aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) con un adsorbente, y la NAC pretratada y/o el aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) producido por el mismo. Sin desear estar ligado a la teoría, se cree que la NAC y/o el aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) que ha sido pretratado con un adsorbente puede tener una mayor estabilidad y ser útil como componente más estable en una variedad de aplicaciones aguas abajo, *ej.*, en la

10 producción de preparaciones mezcladas en seco que comprenden una pluralidad de entidades de aminoácidos.

Definiciones

Los términos utilizados en las reivindicaciones y las especificaciones se definen a

15 continuación, a menos que se especifique lo contrario.

Cabe señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Como se usa en este documento, el término "adsorbente" se refiere a cualquier

20 compuesto: i) que tiene una higroscopicidad y un tamaño de superficie suficientes para adsorber agua en una preparación mezclada en seco descrita en este documento; ii) que sustancialmente no reacciona con una entidad de aminoácido descrita en este documento (*ej.*, que no reacciona con una entidad de aminoácidos, o reacciona a una concentración que es farmacéuticamente aceptable o adecuada para uso en alimentos); y iii) que sea farmacéuticamente aceptable para

25 consumo oral por un sujeto mamífero, *ej.*, un sujeto humano. En algunas modalidades, un adsorbente generalmente se considera seguro (GRAS) para el consumo oral. En algunas modalidades, un adsorbente es inorgánico, *ej.*, no comprende enlaces covalentes C-H o C-N, *ej.*, silicatos, óxidos, carbonatos, alúminas o talco). En algunas modalidades, un adsorbente es orgánico; un adsorbente orgánico es un adsorbente que comprende uno o más polímeros que

30 comprenden una pluralidad de enlaces C-H (*ej.*, policarbofilo o celulosa). Los adsorbentes pueden incluir desecantes o compuestos hidrofóbicos. Los adsorbentes incluyen, pero no se

limitan a, SiO₂, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, silicato de calcio, talco, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, policarbofilo de calcio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, silicato de aluminio, óxido de aluminio, silicato de magnesio y aluminio, aluminosilicato de sodio, celulosa, *ej.*, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y

carboximetilcelulosa de calcio.

Como se usa en este documento, el término "entidad de aminoácido" se refiere a un *levo* (L)-aminoácido en forma libre o en forma de sal (o ambas), el residuo de L-aminoácido en un péptido de menos de 20 residuos de aminoácido (*ej.*, oligopéptido, *ej.*, un dipéptido o tripéptido), un derivado del aminoácido, un precursor del aminoácido o un metabolito del aminoácido (véase, *ej.*, la Tabla 1). Una entidad de aminoácido incluye un derivado del aminoácido, un precursor del aminoácido, un metabolito del aminoácido o una forma de sal del aminoácido que es capaz de efectuar la funcionalidad biológica del L-aminoácido en forma libre. Una entidad de aminoácido no incluye un polipéptido o proteína de origen natural de más de 20 residuos de aminoácidos, ya sea en forma completa o modificada, *ej.*, forma hidrolizada.

Las sales de aminoácidos incluyen cualquier sal ingerible. Para las composiciones farmacéuticas, la forma de sal de un aminoácido presente en la composición (*ej.*, la Fracción Activa) debe ser una sal farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo específico, la forma de sal es la forma de sal de hidrócloruro (HCl) del aminoácido.

En algunas modalidades, el derivado de una entidad de aminoácido comprende un éster de aminoácido (*ej.*, un éster de alquilo, *ej.*, un éster de etilo o un éster de metilo de una entidad de aminoácido) o un cetoácido.

Tabla 1. Las entidades de aminoácidos incluyen aminoácidos, precursores, metabolitos y derivados de las composiciones descritas en este documento.

	Aminoácido de ejemplo	Precursores:	Metabolitos	Derivados
Leucina	L-Leucina	Oxo-leucina	HMB (beta-hidroxi-beta-metilbutirato); oxo-leucina; isovaleril-CoA	N-acetil-leucina

Arginina	L-arginina	Argininosuccinato; aspartato; glutamato	Agmatina; creatina	N-acetil- arginina
Glutamina	L-glutamina	Glutamato	Glutamato	N-acetil- glutamina
NAC	N- acetilcisteína	Serina; acetilserina; cistationina;	Glutación; Cistationina; Homocisteína; Metionina	Cistina; Cisteamina
Citrulina	L-citrulina	N-hidroxil-arginina	Argininosuccinato, Óxido nítrico	
Carnitina	L-carnitina	6-N-trimetilisina; N6-trimetil-3-OH- lisina		Acetil-L- carnitina (ALCAR); propionil-L- carnitina (PLCAR); L- tartrato de L- carnitina
Serina	L-serina	Fosfoserina, P- hidroxipiruvato, L- glicina	Glicina, triptófano, Acetilserina, cistationina, fosfatidilserina	
Valina	L-valina	2-oxo-valerato	Isobutiril-CoA	N-acetil-valina

Histidina	L-Histidina	Histidinol; Histidinal; Ribosa-5-fosfato	Carnosina; Histamina; Urocanato	N-acetil- histidina
Lisina	L-lisina	Diaminopimelato; Aspartato	Trimetilisina; sacaropina	N-acetil-lisina
Glicina:	L-glicina	Serina, Sarcosina, Betaína, dimetilglicina,	Glutación, Serina, Creatina	
Isoleucina	L-Isoleucina	2-Oxo-3-metil- valerato; Treonina	2-Oxo-3-metil- valerato; Metilbutirl- CoA	N-Acetil- Isoleucina
Ornitina	L-Ornitina	L-Arginina, Glicina	Citrulina	
Aspartato	L-Aspartato	Fumarato	Adenilosuccinato	
Treonina	L-Treonina	Homoserina; O- FosfoHomoserina	Oxobutirato	N-Acetil- Treonina

“Alrededor de” y “aproximadamente” significarán generalmente un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Grados de error de ejemplo se encuentran dentro del 15 por ciento (%), típicamente, dentro del 10%, y más típicamente, dentro del 5% de un valor dado o rango de valores.

5 Un "aminoácido" se refiere a un compuesto orgánico que tiene un grupo amino (-NH₂), un grupo de ácido carboxílico (-C(=O)OH) y una cadena lateral unida a través de un átomo de carbono central, e incluye elementos esenciales y aminoácidos no esenciales y aminoácidos naturales, no proteinogénicos y no naturales.

10 Como se usa en el presente documento, el término "Fracción Activa" significa una combinación de dos o más entidades de aminoácidos que, en conjunto, tienen la capacidad de tener un efecto biológico o terapéutico como se describe en el presente documento, por ejemplo, un efecto sobre la función, el recambio o la síntesis de los eritrocitos; función, renovación o síntesis de la hemoglobina; o función vascular. Por ejemplo, una fracción activa puede reequilibrar una disfunción metabólica en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. Una
15 fracción activa de la invención puede contener otros ingredientes biológicamente activos. En algunos ejemplos, la fracción activa comprende una combinación definida de cuatro o más entidades de aminoácidos, tal como se expone en detalle a continuación. En otras modalidades, el resto activo consiste en una combinación definida de entidades de aminoácidos, como se expone en detalle a continuación.

20 Las entidades de aminoácidos individuales están presentes en la composición, por ejemplo, la fracción activa, en diversas cantidades o proporciones, que se pueden presentar como cantidad en peso (por ejemplo, en gramos), proporción en peso de entidades de aminoácidos entre sí, cantidad por mol, cantidad en porcentaje en peso de la composición, cantidad en porcentaje molar de la composición, contenido calórico, porcentaje de contribución calórica a la
25 composición, etc. Generalmente, esta descripción proporcionará gramos de la entidad de aminoácidos en una forma de dosificación, porcentaje en peso de una entidad de aminoácidos con relación al peso de la composición, es decir, el peso de todas las entidades de aminoácidos y cualquier otro ingrediente biológicamente activo presente en la composición, o en proporciones. En algunas modalidades, la composición, por ejemplo, Fracción Activa, se proporciona como
30 una preparación farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un producto farmacéutico).

Como se usa en este documento, una "suspensión acuosa" se refiere a una mezcla que comprende agua y una pluralidad de componentes, por ejemplo, aminoácidos, por ejemplo, aminoácidos hidrófobos, donde al menos un componente no está completamente solubilizado en la mezcla. En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende al menos un componente
5 que está sustancialmente, por ejemplo, completamente solubilizado en la mezcla. En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más (por ejemplo, todos) de los componentes de una preparación mezclada en seco (por ejemplo, una PGDBP) y agua.

El término "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento significa una
10 cantidad de un activo de la invención en una composición de la invención, particularmente una composición farmacéutica de la invención, que es suficiente para reducir un síntoma y/o mejorar una afección a tratar (ej., proporcionar una respuesta clínica deseada). La cantidad efectiva de un activo para usar en una composición variará con la condición particular que se trata, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el activo
15 particular empleado, el (los) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) particular (es) y/o vehículos utilizados, y factores similares con el conocimiento y la experiencia del médico tratante.

Como se usa en el presente documento, una "entidad de aminoácidos hidrófobos" se refiere a una entidad de aminoácidos que comprende una cadena lateral principalmente no polar.
20 En algunas modalidades, una entidad de aminoácidos hidrófobos comprende uno de los aminoácidos canónicos. En algunas modalidades, una entidad de aminoácidos hidrófobos comprende un aminoácido no canónico. En algunas modalidades, una entidad de aminoácidos hidrófobos comprende una entidad de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Las entidades de aminoácidos hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, una entidad de aminoácidos de
25 leucina, una entidad de aminoácidos de isoleucina, una entidad de aminoácidos de valina, una entidad de aminoácidos de triptófano y una entidad de aminoácidos de fenilalanina.

Una "composición farmacéutica" descrita en este documento comprende al menos una "Fracción Activa" y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se usa como un agente terapéutico. Otras
30 composiciones, que no necesitan cumplir los estándares farmacéuticos (GMP, componentes de

grado farmacéutico) se pueden usar como un nutraceutico, un alimento médico, o como un suplemento, estas se denominan "composiciones para salud del consumidor".

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a aminoácidos, materiales, excipientes, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un sano juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo.

En una modalidad específica, "farmacéuticamente aceptable" significa un estándar utilizado por la industria farmacéutica o por agencias o entidades (por ejemplo, agencias gubernamentales o comerciales o entidades) que regulan la industria farmacéutica para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto estén dentro de los rangos aceptables para una medicina, composición farmacéutica, tratamiento u otra terapéutica. Un parámetro de calidad del producto puede ser cualquier parámetro regulado por la industria farmacéutica o por agencias o entidades, por ejemplo, agencias gubernamentales o comerciales o entidades, que incluyen, pero no se limitan a la composición; uniformidad de la composición; dosificación; uniformidad de dosificación; presencia, ausencia y/o nivel de contaminantes o impurezas; y nivel de esterilidad (ej., presencia, ausencia y/o nivel de microbios). Agencias reguladoras gubernamentales de ejemplo incluyen: Administración Federal de Fármacos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), SwissMedic, Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA), o Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Médicos (PMDA).

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinta de un activo, que es fisiológicamente compatible. Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, un buffer, un edulcorante, un potenciador de la dispersión, un agente aromatizante, un agente enmascarante de amargor, un colorante natural, un colorante artificial, un estabilizante, un disolvente o un conservante. En una modalidad específica, un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o ambos de ácido cítrico o lecitina.

El término "componente de proteína de entidad que no es un aminoácido", como se usa en este documento, se refiere a un péptido (por ejemplo, un polipéptido u oligopéptido), un fragmento del mismo o un péptido degradado. Componentes de proteína de entidad que no son aminoácidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de proteína de suero, proteína

de clara de huevo, proteína de soja, caseína, proteína de cáñamo, proteína de guisante, proteína de arroz integral o un fragmento o péptido degradado de la misma.

El término "componente no proteico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier componente de una composición diferente de un componente de proteína. Los
5 componentes no proteicos de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, un sacárido (por ejemplo, un monosacárido (por ejemplo, dextrosa, glucosa o fructosa), un disacárido, un oligosacárido o un polisacárido); un lípido (por ejemplo, un lípido que contiene azufre (por ejemplo, ácido alfa-lipoico), un triglicérido de cadena larga, un ácido graso omega 3 (por ejemplo, EPA, DHA, STA, DPA o ALA), un ácido graso omega 6 (GLA, DGLA o LA), un
10 triglicérido de cadena media o un ácido graso de cadena media); una vitamina (ej., vitamina A, vitamina E, vitamina C, vitamina D, vitamina B6, vitamina B12, biotina, folato, o ácido pantoténico); un mineral (zinc, selenio, hierro, cobre, fósforo, potasio, manganeso, cromo, calcio o magnesio); o un esteroide (por ejemplo, colesterol).

Una composición, formulación o producto es "terapéutico" si proporciona un efecto
15 clínico deseado. Se puede demostrar un efecto clínico deseado disminuyendo la progresión de una enfermedad y/o aliviando uno o más síntomas de la enfermedad.

Una "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" comprende el producto farmacológico o los productos farmacológicos en la forma en que se comercializan para su uso, con una mezcla específica de los componentes activos e inactivos (excipientes), en una configuración particular
20 (ej., envoltura de la cápsula, por ejemplo), y distribuido en una dosis particular (por ejemplo, en paquetes múltiples).

Como se usa en este documento, los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento" de una hemoglobinopatía (por ejemplo, enfermedad de células falciformes) o una talasemia se refieren a mejorar una hemoglobinopatía o talasemia (por ejemplo, ralentizar, detener o reducir el
25 desarrollo de una hemoglobinopatía o talasemia o al menos uno de sus síntomas clínicos); aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente; y/o prevenir o retrasar la aparición o desarrollo o progresión de una hemoglobinopatía (por ejemplo, enfermedad de células falciformes) o una talasemia.

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

Una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, descrita en el presente documento, se puede formular como una "composición farmacéutica". Una composición farmacéutica como se describe en el presente documento comprende al menos una entidad de aminoácidos, por ejemplo, una fracción activa y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se usa como alimento terapéutico o médico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se usa como nutracéutico o como suplemento.

El término "grado farmacéutico" como se usa en el presente documento, se refiere a aminoácidos, materiales, excipientes, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un sano juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo. En algunas modalidades, grado farmacéutico significa que los aminoácidos, materiales o excipientes cumplen las especificaciones de una monografía, por ejemplo, una monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), el Formulario Nacional (NF), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea (EP), o Farmacopea japonesa (JP) que detalla las pruebas y los criterios de aceptación. En algunas modalidades, el significado de grado farmacéutico se refiere a que los aminoácidos, excipientes o materiales sean al menos 99% puros.

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

Una preparación mezclada en seco de grado farmacéutico (PGDBP), como se usa aquí, es una preparación mezclada en seco que cumple con un estándar de referencia (por ejemplo, uno o más estándares de referencia) y comprende una pluralidad de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico. Una PGDBP puede formularse como una composición farmacéutica, por ejemplo, la PGDBP puede comprender además uno o más excipientes y/o componentes de administración

oral. En algunas modalidades, un estándar de referencia que cumple una PGDBP es la uniformidad de la composición.

La uniformidad de la composición, como se usa aquí, es un estándar de homogeneidad de un componente de una combinación, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP, que comprende uniformidad de mezcla, uniformidad de porción o ambas. En algunas modalidades, una combinación cumple un estándar de uniformidad de la composición, ej., uniformidad de la mezcla, si la cantidad de un componente (ej., una entidad de aminoácido de grado farmacéutico, excipiente o componente de administración oral) en un punto de muestreo de la combinación difiere de un valor de referencia en menos de una cantidad predeterminada. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo punto de muestreo en la combinación. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente (por ejemplo, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico, excipiente o componente de administración oral) presente en la combinación (por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP).

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

Porcionar, como se usa en este documento, significa dividir todo o parte de la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, en porciones para la administración a un paciente o sujeto. Las porciones creadas al dividir en porciones se pueden proporcionar en bolsitas, viales u otros recipientes, por ejemplo, paquetes de barras. En una modalidad, las porciones creadas al dividir en porciones son cantidades de dosis unitaria, por ejemplo, una dosis unitaria o una fracción de una dosis unitaria (por ejemplo, un paquete de barra puede comprender la mitad de una dosis unitaria, de modo que dos paquetes de barra se usarían juntos para proporcionar una sola dosis unitaria). En algunas modalidades, solo las PGDBP (por ejemplo, que cumplen un estándar de referencia) se separan en porciones mediante porcionamiento. En algunas modalidades, las porciones generadas por división también cumplen con un estándar de referencia.

Como se usa en este documento, "sustancialmente equivalente" se refiere a la similitud funcional y estructural de dos compuestos diferentes, por ejemplo, dos agentes humectantes o dos adsorbentes. Dos compuestos son sustancialmente equivalentes si comprenden estructuras y/o componentes mínimamente diferentes, y se comportan de manera similar en un ensayo funcional relevante. Por ejemplo, dos agentes humectantes sustancialmente equivalentes pueden ser lecitinas que, cuando se incluyen en una suspensión acuosa descrita en este documento, permiten que la suspensión alcance un estándar de uniformidad de suspensión a un volumen X y concentración Y, y difieren estructuralmente solo en que una lecitina tiene 20% de fosfatidilcolina y el otro 21% de fosfatidilcolina.

La uniformidad de la suspensión, como se usa en este documento, se refiere a un estándar de homogeneidad de la distribución de uno o más componentes en una suspensión acuosa, por ejemplo, una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP y agua. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la suspensión acuosa difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g del punto de muestreo). Las cantidades pueden ser valores arbitrarios, como en el caso de comparar valores de absorbancia con valores de absorbancia o en comparaciones estadísticas de curvas, por ejemplo, de espectros. En algunas modalidades, adquirir un valor para la uniformidad

de la suspensión comprende evaluar un estándar de uniformidad de la suspensión adquiriendo un valor para la cantidad de un componente en un primer punto de muestreo en la combinación y comparándolo con el valor de referencia. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo punto de muestreo en la suspensión acuosa. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente (ej., una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico (ej., entidad de aminoácidos hidrófobos), excipiente o componente de administración oral) presente en la suspensión acuosa o una preparación mezclada en seco, ej., una PGDBP, constituida en la suspensión acuosa.

En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo punto de muestreo en la combinación. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente (por ejemplo, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico, excipiente o componente de administración oral) presente en la combinación (por ejemplo, una preparación mezclada en seco, por ejemplo, una PGDBP).

Como se usa en este documento, "agente humectante" se refiere a cualquier compuesto que mejora la dispersión y/o solubilización de un segundo compuesto (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en agua, en donde el segundo compuesto comprende un resto principalmente no polar. En algunas modalidades, un agente humectante es un compuesto anfipático. En algunas modalidades, un agente humectante comprende una o más cadenas lipídicas. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 2-3 u 8-9.

Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, lecitinas y poloxámeros.

Métodos de uso de agentes humectantes y composiciones que los contengan

En algunas modalidades, se puede preparar una preparación mezclada en seco como se describe en este documento para mejorar la dispersión de un aminoácido en una suspensión acuosa, por ejemplo, incluyendo un agente humectante en la preparación mezclada en seco y/o suspensión acuosa. La presente divulgación está dirigida, en parte, a métodos para mejorar la dispersión de un aminoácido, por ejemplo, un aminoácido hidrófobo, en una suspensión acuosa, que comprenden proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende el aminoácido (por ejemplo, aminoácido hidrófobo), y un agente humectante, y combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión. Tal preparación mezclada en seco también puede

formarse en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se reduzca en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia, por ejemplo, como se describe en este documento. Sin desear estar ligado a teoría alguna, la inclusión de un agente humectante adecuado en una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco puede mejorar la dispersión y/o solubilización de uno o más aminoácidos de la preparación mezclada en seco. La inclusión de un agente humectante adecuado puede distribuir de manera más homogénea uno o más aminoácidos (por ejemplo, uno o más aminoácidos hidrófobos) a través de una suspensión acuosa y, en consecuencia, mejorar uno o más de la sensación en la boca, el sabor, la apariencia, el tiempo de preparación (por ejemplo, el tiempo de constitución) de la suspensión acuosa, o administración de dosis. La inclusión de un agente humectante adecuado puede disminuir el volumen de agua requerido para lograr dichas mejoras o para lograr un estándar de uniformidad de la suspensión. La presente divulgación se dirige además, en parte, a métodos de: fabricar, preparar o formular una suspensión acuosa; reducir la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo; y aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (ej., aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, que comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende el aminoácido (ej., aminoácido hidrófobo) y un agente humectante, y combinar la preparación mezclada en seco, agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de suspensión. La presente divulgación se dirige, además, en parte, a métodos para hacer una preparación mezclada en seco con una dispersión mejorada de aminoácidos hidrófobos que comprenden proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante.

En algunas modalidades, un método de la divulgación comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos y un agente humectante. En algunas modalidades, proporcionar la preparación mezclada en seco comprende producir una preparación mezclada en seco, por ejemplo, mediante etapas o un método descrito en el presente documento. En algunas modalidades, proporcionar la preparación mezclada en seco comprende adquirir, por ejemplo, comprar, una preparación mezclada en seco. En algunas modalidades, proporcionar una preparación mezclada en seco y un agente humectante comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende el agente humectante. En algunas modalidades, proporcionar una preparación mezclada en seco y un

agente humectante comprende proporcionar una preparación mezclada en seco y proporcionar el agente humectante separado de la preparación mezclada en seco.

En algunas modalidades, un método de la divulgación comprende combinar una preparación mezclada en seco, un agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la suspensión. En algunas modalidades, combinar comprende combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en un solo paso, por ejemplo, simultáneamente.

En algunas modalidades, la combinación (por ejemplo, la constitución) comprende una pluralidad de etapas que comprenden combinar una pluralidad de componentes de la suspensión acuosa en una primera etapa y luego agregar uno o más componentes restantes en una etapa posterior. En algunas modalidades, la combinación (por ejemplo, la constitución) comprende: combinar una preparación mezclada en seco con un agente humectante para formar una primera mezcla y combinar la primera mezcla con agua para formar la suspensión acuosa. En algunas modalidades, la combinación (por ejemplo, la constitución) comprende: combinar una preparación mezclada en seco con agua para formar una primera mezcla y combinar la primera mezcla con un agente humectante para formar la suspensión acuosa. En algunas modalidades, la combinación (por ejemplo, la constitución) comprende: combinar agua con un agente humectante para formar una primera mezcla, y combinar la primera mezcla con una preparación combinada en seco para formar la suspensión acuosa. Por ejemplo, un agente humectante que es líquido a temperatura ambiente y presión normal puede combinarse primero con agua para formar una primera mezcla, y luego la primera mezcla puede combinarse con una preparación mezclada en seco para formar una suspensión acuosa. En algunas modalidades, un agente humectante que es líquido a temperatura ambiente y presión normal puede combinarse con una preparación mezclada en seco, por ejemplo, mediante pulverización o granulación húmeda, para formar una primera mezcla, y la primera mezcla puede luego combinarse con agua para formar una suspensión acuosa. Como ejemplo adicional, un agente humectante que es un sólido, por ejemplo, un polvo, a temperatura ambiente y presión normal puede combinarse primero con una preparación mezclada en seco para formar una primera mezcla, y la primera mezcla luego puede combinarse con agua para formar una suspensión acuosa. En algunas modalidades, un agente humectante que es un sólido (por ejemplo, polvo) a temperatura ambiente y presión normal

puede combinarse con agua para formar una primera mezcla, y la primera mezcla luego puede combinarse con una preparación mezclada en seco para formar una suspensión acuosa.

En algunas modalidades, combinar comprende agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua (por ejemplo, en un recipiente, por ejemplo, una jarra).

- 5 En algunas modalidades, combinar comprende emplear una condición de mezclado, por ejemplo, una condición de mezclado descrita en el presente documento. En algunas modalidades, agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua tiene una duración de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos (y opcionalmente, no más de 120, 100, 80, 60, 40, 30 o 15 minutos o 60, 50, 40 o 30 segundos). En algunas modalidades, someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla tiene una duración de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos (y opcionalmente, no más de 120, 100, 80, 60, 40, 30, o 15 minutos, o 60, 50, 40 o 30 segundos). En algunas modalidades, se continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa parece uniforme, por ejemplo, mediante inspección visual. En algunas modalidades, someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla continúa hasta que la suspensión acuosa parece uniforme, por ejemplo, mediante inspección visual. En algunas modalidades, parecer uniforme (por ejemplo, mediante inspección visual) comprende la ausencia o ausencia sustancial de grumos visibles de material no disperso/no solubilizado flotando en la suspensión o adherido al lateral del recipiente. En algunas modalidades, se continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión. En algunas modalidades, se continúa sometiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.
- 10
15
20
25

- En algunas modalidades, combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua produce una suspensión acuosa con una capa de espuma encima de la suspensión. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la capa de espuma puede resultar de una dispersión/solubilización ineficaz de uno o más componentes de la suspensión acuosa, por ejemplo, la preparación mezclada en seco (por ejemplo, una o más entidades de aminoácidos hidrófobos) y/o el agente humectante. Una capa de espuma encima de una suspensión acuosa
- 30

puede disminuir la utilidad de una suspensión acuosa, por ejemplo, al tener un efecto deletéreo en uno o más de sensación en la boca, sabor, apariencia, tiempo de preparación (por ejemplo, el tiempo de constitución), uniformidad de la suspensión o entrega de dosis. Una capa más pequeña de espuma y/o una capa de espuma que disminuye de tamaño más rápidamente puede resultar del uso de los métodos y/o composiciones aquí descritos, por ejemplo, incluyendo un agente humectante apropiado en una suspensión acuosa. En algunas modalidades, la combinación de la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua no forma una capa de espuma o forma una capa de espuma que es más pequeña o que disminuye más rápidamente de lo que se forma cuando se combina una preparación mezclada en seco y agua sin el agente humectante.

En algunas modalidades, agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua o someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla se denomina constitución, por ejemplo, reconstituir dichos ingredientes en una suspensión acuosa. En algunas modalidades, combinar comprende dejar en reposo la suspensión acuosa después de la reconstitución. El reposo en este contexto se refiere a permitir que la suspensión acuosa se asiente sin invertir, agitar o someterla a una condición de mezcla, durante un período de tiempo. En algunas modalidades, dejar en reposo comprende dejar sentar una suspensión acuosa en un recipiente sobre una superficie durante un tiempo. En algunas modalidades, dejar en reposo la suspensión acuosa reduce el grosor de la capa de espuma en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100% (por ejemplo, elimina la capa de espuma), por ejemplo, medido con observación visible y/o una regla. En algunas modalidades, dejar en reposo la suspensión acuosa tiene una duración de menos de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 minutos, por ejemplo, menos de 10 o 5 minutos (y opcionalmente al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 minutos). En algunas modalidades, el reposo de la suspensión acuosa continúa hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

En algunas modalidades, combinar comprende: agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua o someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla; dejar en reposo la suspensión acuosa durante un tiempo; y una etapa adicional de agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua o someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla. En algunas modalidades, agitar o invertir la preparación mezclada en

seco, el agente humectante y el agua o someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla después de una etapa de reposo se denomina reconstitución, por ejemplo, reconstituir dichos ingredientes en una suspensión acuosa. En algunas modalidades, la combinación comprende una etapa de reconstitución, ej., para abordar la dispersión/solubilización ineficaz o desigual de uno o más componentes de la suspensión acuosa (ej., preparación mezclada en seco (ej., una o más entidades de aminoácidos hidrófobos) o agente humectante) después de reconstitución y reposo. En algunas modalidades, agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua o someter la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua a una condición de mezcla de reconstitución puede tener las mismas o diferentes características (por ejemplo, duración, modalidad, equipo empleado) como los pasos análogos de reconstitución. En algunas modalidades, combinar comprende dejar en reposo la suspensión acuosa después de la reconstitución. En algunas modalidades, dejar en reposo la suspensión acuosa después de la reconstitución puede tener las mismas o diferentes características (por ejemplo, duración) que una etapa de reposo anterior.

En algunas modalidades, la combinación comprende: reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en una suspensión acuosa; y dejar en reposo la suspensión acuosa durante un tiempo. En algunas modalidades, la combinación comprende: reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en una suspensión acuosa; dejar en reposo la suspensión acuosa durante un tiempo; y reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en la suspensión acuosa. En algunas modalidades, la combinación comprende: reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en una suspensión acuosa; dejar en reposo la suspensión acuosa durante un tiempo; reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en la suspensión acuosa; y dejar en reposo la suspensión acuosa durante un tiempo. En algunas modalidades, la combinación comprende reconstituir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua en una suspensión acuosa y dejar en reposo la suspensión acuosa durante un período de tiempo, seguido de una pluralidad de ciclos de reconstitución y reposo, ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos de reconstitución y reposo (y opcionalmente no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 ciclos). Cada ciclo de reconstitución y reposo puede ser distinto de un ciclo anterior (ej., en duración, modalidad, equipo empleado) o similar a un ciclo anterior.

La presente divulgación se dirige además a un método para dirigir el suministro de una suspensión acuosa, el método comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y proporcionar instrucciones para combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que logre un estándar de uniformidad de la suspensión, dirigiendo así el suministro de una suspensión acuosa. En algunas modalidades, las instrucciones proporcionadas para combinar tales ingredientes pueden dirigir al lector de tales instrucciones a utilizar un paso de combinación descrito en el presente documento.

La presente divulgación se dirige además a un kit que comprende una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos; un agente humectante; e instrucciones para la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos y el agente humectante en una suspensión acuosa que logra un estándar de uniformidad de la suspensión. En algunas modalidades, las instrucciones proporcionadas para combinar tales ingredientes pueden dirigir al lector de tales instrucciones a utilizar un paso de combinación descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la pluralidad de entidades de aminoácidos es una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP. En algunas modalidades, el agente humectante se proporciona separado de la pluralidad de entidades de aminoácidos y/o la preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP. En algunas modalidades, la pluralidad de entidades de aminoácidos y/o preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, proporciona el agente humectante.

La presente divulgación se dirige además a un método para evaluar la dispersión de una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos, que comprende proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácidos hidrófobos y un agente humectante; combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua para formar una suspensión acuosa; y evaluar si la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión. En algunas modalidades, evaluar si la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión comprende adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos (*ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (*ej.*, en porcentaje en peso de las entidades de aminoácidos totales o porcentajes en peso de la mezcla total), y opcionalmente comparar dicho valor con un valor de referencia.

En algunas modalidades, un método para mejorar la dispersión de un aminoácido, *ej.*, un aminoácido hidrófobo, en una suspensión acuosa, o un método para: fabricar, preparar o formular una suspensión acuosa; reducir la formación de espuma de una suspensión acuosa que comprende un aminoácido hidrófobo; o aumentar la tasa de solubilización de un aminoácido (*ej.*, aminoácido hidrófobo) en una suspensión acuosa, puede comprender además evaluar si la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión (*ej.*, como se describe en este documento).

Agentes humectantes

La presente divulgación está dirigida, en parte, a métodos para mejorar la dispersión de un aminoácido, *ej.*, un aminoácido hidrófobo, en una suspensión acuosa, mediante la inclusión de un agente humectante. Un agente humectante se refiere a cualquier compuesto que mejora la dispersión y/o solubilización de un segundo compuesto (*ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en agua, en donde el segundo compuesto comprende una fracción principalmente no polar. En algunas modalidades, un agente humectante mejora la dispersión y/o solubilización de una entidad de aminoácidos hidrófobos en agua. En algunas modalidades, un agente humectante mejora la dispersión y/o solubilización de una entidad de aminoácidos en agua.

Los expertos en la técnica conocen agentes humectantes de ejemplo. En algunas modalidades, un agente humectante adecuado será reconocible por una o más características estructurales o funcionales descritas en este documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lecitinas y poloxámeros (*ej.*, y variantes de los mismos).

En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB dentro de un intervalo de umbral. Como se usa en este documento, "valor de HLB" se refiere al número de equilibrio hidrófilo-lipófilo, usado como una medida de la proporción del carácter hidrófilo y lipófilo de un compuesto, *ej.*, un agente humectante. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-10, 7-9, 7-8, 8-10, 8-9 o 9-10. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 2-3. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 7-9. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 8-9. En algunas modalidades, un agente humectante tiene un valor de HLB de 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, un agente humectante es una lecitina con un valor de HLB de 7-9 u 8-9. En algunas modalidades, un agente humectante es un poloxámero con un valor de HLB de 1-3 o 2-3.

En algunas modalidades, un agente humectante modula (*ej.*, disminuye o aumenta) la
5 tensión de la superficie de una suspensión acuosa. Sin desear estar ligado a la teoría, se cree que una suspensión acuosa con una tensión de superficie que cae dentro de un intervalo umbral puede tener una dispersión y/o solubilización mejorada de una entidad de aminoácidos (*ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en comparación con una suspensión acuosa con una tensión de superficie que cae fuera del intervalo umbral. Las identidades y concentraciones de los
10 componentes en una suspensión acuosa pueden alterar la tensión de superficie de la suspensión acuosa y un agente humectante apropiado puede modular la tensión de superficie para que esté dentro del intervalo umbral. En algunas modalidades, una suspensión acuosa que tiene una tensión de superficie dentro de un rango umbral exhibe humectación, dispersión y/o solubilización eficientes de una o más entidades de aminoácidos (*ej.*, una o más entidades de
15 aminoácidos hidrófobos). En algunas modalidades, un agente humectante, *ej.*, un tensioactivo, disminuye la tensión de superficie de una suspensión acuosa. En algunas modalidades, un agente humectante aumenta la tensión de superficie de una suspensión acuosa. En algunas modalidades, el intervalo umbral de los valores de tensión de superficie es 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 30-40, 30- 50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 40-50, 40-60, 40-70,
20 40-80, 40-90, 40-100, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 60-70, 60-80, 60-90, 60-100, 70-80, 70-90, 70-100, 80-90, 80- 100 o 90-100 milinewtons por metro. En algunas modalidades, la tensión de superficie de una suspensión acuosa se mide mediante el tensiómetro de fuerza, tensiómetro óptico o ángulo de contacto.

En algunas modalidades, un agente humectante es o comprende una lecitina, *ej.*, uno o
25 una mezcla de glicerofosfolípidos anfipáticos. Las lecitinas pueden caracterizarse por su composición de fosfolípidos, *ej.*, en porcentaje en peso. En algunas modalidades, una lecitina comprende fosfatidilcolina. En algunas modalidades, una lecitina comprende fosfatidilinositol. En algunas modalidades, una lecitina comprende fosfatidiletanolamina. En algunas modalidades, una lecitina comprende una combinación de fosfatidilcolina y fosfatidilinositol. En algunas
30 modalidades, una lecitina comprende una combinación de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. En algunas modalidades, una lecitina comprende una combinación de

fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina. En algunas modalidades, una lecitina comprende una combinación de fosfatidilcolina, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina.

En algunas modalidades, una lecitina comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 % de fosfatidilcolina (y opcionalmente menos de 50, 45 o 40 % de fosfatidilcolina). En algunas modalidades, una lecitina comprende 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-50, 20-40, 20-30, 30-50, 30-40 o 40-50 % de fosfatidilcolina. En algunas modalidades, una lecitina comprende 20-40 % de fosfatidilcolina. En algunas modalidades, una lecitina comprende aproximadamente un 20 % de fosfatidilcolina.

En algunas modalidades, una lecitina comprende al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 % de fosfatidilinositol (y opcionalmente menos de 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16 o 15 % de fosfatidilinositol). En algunas modalidades, una lecitina comprende 10-20, 11-20, 12-20, 13-20, 14-20, 15-20, 16-20, 17-20, 18-20, 19-20, 10-19, 11-19, 12-19, 13-19, 14-19, 15-19, 16-19, 17-19, 18-19, 10-18, 11-18, 12-18, 13-18, 14-18, 15-18, 16-18, 17-18, 10-17, 11-17, 12-17, 13-17, 14-17, 15-17, 16-17, 10-16, 11-16, 12-16, 13-16, 14-16, 15-16, 10-15, 11-15, 12-15, 13-15, 14-15, 10-14, 11-14, 12-14, 13-14, 10-13, 11-13, 12-13, 10-12, 11-12 o 10-11 % de fosfatidilinositol. En algunas modalidades, una lecitina comprende un 11-15 % de fosfatidilinositol.

En algunas modalidades, una lecitina comprende al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 % de fosfatidiletanolamina (y opcionalmente menos de 50, 40, 30, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16 o 15 % de fosfatidiletanolamina). En algunas modalidades, una lecitina comprende 10-25, 11-25, 12-25, 13-25, 14-25, 15-25, 16-25, 17-25, 18-25, 19-25, 20-25, 21-25, 22-25, 23-25, 24-25, 10-24, 11-24, 12-24, 13-24, 14-24, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 21-24, 22-24, 23-24, 10-23, 11-23, 12-23, 13-23, 14-23, 15-23, 16-23, 17-23, 18-23, 19-23, 20-23, 21-23, 22-23, 10-22, 11-22, 12-22, 13-22, 14-22, 15-22, 16-22, 17-22, 18-22, 19-22, 20-22, 21-22, 10-21, 11-21, 12-21, 13-21, 14-21, 15-21, 16-21, 17-21, 18-21, 19-21, 20-21, 10-20, 11-20, 12-20, 13-20, 14-20, 15-20, 16-20, 17-20, 18-20, 19-20, 10-19, 11-19, 12-19, 13-19, 14-19, 15-19, 16-19, 17-19, 18-19, 10-18, 11-18, 12-18, 13-18, 14-18, 15-18, 16-18, 17-18, 10-17, 11-17, 12-17, 13-17, 14-17, 15-17, 16-17, 10-16, 11-16, 12-16, 13-16, 14-16, 15-16, 10-15, 11-15, 12-15,

13-15, 14-15, 10-14 , 11-14, 12-14, 13-14, 10-13, 11-13, 12-13, 10-12, 11-12, o 10-11 % de fosfatidiletanolamina. En algunas modalidades, una lecitina comprende 16-22 % de fosfatidiletanolamina.

5 En algunas modalidades, un agente humectante comprende o es Alcolec Lecitina 40P, o una lecitina sustancialmente equivalente. En algunas modalidades, un agente humectante comprende o es lecitina lipóide 20S, o una lecitina sustancialmente equivalente.

10 En algunas modalidades, un agente humectante comprende o es un poloxámero. Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos que comprenden un segmento hidrófobo central de polioxipropileno flanqueado por segmentos hidrófilos de polioxietileno, en donde cada segmento comprende una pluralidad de monómeros. Los poloxámeros pueden denominarse PXYZ, donde XY multiplicado por 100 es la masa molecular del núcleo de polioxipropileno y Z multiplicado por 10 es el porcentaje de polioxietileno. Por ejemplo, P331 se refiere a un poloxámero con un núcleo de polioxipropileno con una masa molecular de 3300 y un 10 % de polioxietileno.

15 En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende un poloxámero con una masa molecular del núcleo de polioxipropileno de al menos 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200 o 3300 g/mol (y opcionalmente no más de 4000, 3900, 3800, 3700, 3600, 3500, 3400 o 3300 g/mol). En algunas modalidades, el poloxámero tiene una masa molecular de núcleo de polioxipropileno de 2500-4000, 2500-3900, 2500-3800, 2500-3700, 2500-3600, 2500-3500,
20 2500-3400, 2500-3300, 2500-3200, 2500-3100, 2500-3000, 2500-2900, 2500-2800, 2500-2700, 2500-2600, 2600-4000, 2600-3900, 2600-3800, 2600-3700, 2600-3600, 2600-3500, 2600-3400 , 2600-3300, 2600-3200, 2600-3100, 2600-3000, 2600-2900, 2600-2800, 2600-2700, 2700-4000, 2700-3900, 2700-3800, 2700-3700, 2700-3600, 2700-3500, 2700-3400, 2700-3300, 2700-3200, 2700-3100, 2700-3000, 2700-2900, 2700-2800, 2800-4000, 2800-3900, 2800-3800, 2800-3700,
25 2800-3600 , 2800-3500, 2800-3400, 2800-3300, 2800-3200, 2800-3100, 2800-3000, 2800-2900, 2900-4000, 2900-3900, 2900-3800, 2900-3700, 2900-3600, 2900-3500, 2900-3400, 2900-3300, 2900-3200, 2900-3100, 2900-3000, 3000-4000, 3000-3900, 3000-3800, 3000-3700, 3000-3600, 3000-3500, 3000-3400 , 3000-3300, 3000-3200, 3000-3100, 3100-4000, 3100-3900, 3100-3800, 3100-3700, 3100-3600, 3100-3500, 3100-3400, 3100-3300, 3100-3200, 3200-4000, 3200-3900,
30 3200-3800, 3200-3700, 3200-3600, 3200-3500, 3200-3400, 3200-3300, 3300-4000, 3300-3900, 3300-3800, 3300-3700, 3300-3600, 3300-3500, 3300-3400, 3400-4000, 3400-3900, 3400-3800,

3400-3700, 3400-3600, 3400-3500, 3500-4000, 3500-3900, 3500-3800, 3500- 3700, 3500-3600, 3600-4000, 3600-3900, 3600-3800, 3600-3700, 3700-4000, 3700-3900, 3700-3800, 3800-4000, 3800-3900 o 3900-4000 g/mol. En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende un poloxámero con una masa molecular del núcleo de polioxipropileno de aproximadamente 3300 g/mol.

En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende un poloxámero que es al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % de polioxietileno (y opcionalmente, menos de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30 o 20 %). En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende un poloxámero que es 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-100, 70-90, 70-80, 80-100, 80-90 o 90-100 % de polioxietileno. En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende un poloxámero con aproximadamente un 10 % de polioxietileno.

En algunas modalidades, el agente humectante es o comprende poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente.

Mezclas que comprenden agentes humectantes

La presente divulgación está dirigida, en parte, a una preparación mezclada en seco que comprende al menos un aminoácido hidrófobo y un agente humectante, a una suspensión acuosa que comprende tal preparación mezclada en seco y a métodos de elaboración y al uso de la misma. Sin desear estar ligado a la teoría, es deseable proporcionar la pluralidad de entidades de aminoácidos (*ej.*, una Fracción Activa) de una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) en una suspensión acuosa que tenga un volumen pequeño, por ejemplo, para facilitar la administración y uso por parte de un sujeto, *ej.*, un sujeto humano, *ej.*, un paciente humano. Por consiguiente, la divulgación está dirigida en parte a preparaciones mezcladas en seco y suspensiones acuosas que pueden proporcionar de manera más eficaz altas concentraciones de aminoácidos en volúmenes más pequeños de suspensión acuosa.

En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende un volumen que es menor que un volumen umbral o dentro de un intervalo de volumen. En algunas modalidades, el volumen se expresa en onzas (onza líquida (la onza líquida habitual en EE. UU)). En algunas

modalidades, el volumen de una suspensión acuosa es menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 onza. En algunas modalidades, el volumen de una suspensión acuosa es de al menos aproximadamente 0,25, 0,33, 0,5, 0,66, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 o 6 onzas. En algunas modalidades, el volumen de una suspensión acuosa no es superior a 6, 5,5, 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,75, 0,66, 0,5, 0,33 o 0,25 onzas. En algunas modalidades, el volumen de una suspensión acuosa es 0,1-6, 0,25-6, 0,33-6, 0,5-6, 0,66-6, 0,75-6, 1-6, 1,5-6, 2-6, 2,5-6, 3-6, 3,5-6, 4-6, 4,5-6, 5-6, 5,5-6, 0,1-5,5, 0,25-5,5, 0,33-5,5, 0,5-5,5, 0,66-5,5, 0,75-5,5, 1-5,5, 1,5-5,5, 2-5,5, 2,5-5,5, 3-5,5, 3,5-5,5, 4-5,5, 4,5-5,5, 0,1-5, 0,25-5, 0,33-5, 0,5-5, 0,66-5, 0,75-5, 1-5, 1,5-5, 2-5, 2,5-5, 3-5, 3,5-5, 4-5, 4,5-5, 0,1-4,5, 0,25-4,5, 0,33-4,5, 0,5-4,5, 0,66-4,5, 0,75-4,5, 1-4,5, 1,5-4,5, 2-4,5, 2,5-4,5, 3-4,5, 3,5-4,5, 4-4,5, 0,1-4, 0,25-4, 0,33-4, 0,5-4, 0,66-4, 0,75-4, 1-4, 1,5-4, 2-4, 2,5-4, 3-4, 3,5-4, 0,1-3,5, 0,25-3,5, 0,33-3,5, 0,5-3,5, 0,66-3,5, 0,75-3,5, 1-3,5, 1,5-3,5, 2-3,5, 2,5-3,5, 3-3,5, 0,1-3, 0,25-3, 0,33-3, 0,5-3, 0,66-3, 0,75-3, 1-3, 1,5-3, 2-3, 2,5-3, 0,1-2,5, 0,25-2,5, 0,33-2,5, 0,5-2,5, 0,66-2,5, 0,75-2,5, 1-2,5, 1,5-2,5, 2-2,5, 0,1-2, 0,25-2, 0,33-2, 0,5-2, 0,66-2, 0,75-2, 1-2, 1,5-2, 0,1-1,5, 0,25-1,5, 0,33-1,5, 0,5-1,5, 0,66-1,5, 0,75-1,5, 1-1,5, 0,1-1, 0,25-1, 0,33-1, 0,5-1, 0,66-1, 0,75-1, 0,1-0,75, 0,25-0,75, 0,33-0,75, 0,5-0,75, 0,66-0,75, 0,1-0,66, 0,25-0,66, 0,33-0,66, 0,5-0,66, 0,1-0,5, 0,25-0,5, 0,33-0,5, 0,1-0,33, 0,25-0,33 o 0,1-0,25 onzas. En algunas modalidades, el volumen de una suspensión acuosa es de aproximadamente 2, 1, 0,5, 0,33 o 0,25 onzas.

En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende una concentración total de aminoácidos de al menos una concentración umbral o dentro de un intervalo de concentración, y/o una concentración de aminoácidos hidrófobos de al menos una concentración umbral o dentro de un intervalo de concentración. En algunas modalidades, la concentración se expresa en gramos por onza. Como se usa en este documento, gramos por onza (g/onza o g/oz) se refiere a una unidad de concentración correspondiente a la unidad métrica de gramos de masa por onza líquida (la onza líquida habitual en EE. UU.). Como se usa en este documento, "concentración total de aminoácidos" se refiere a un valor de concentración total para la concentración de todos los aminoácidos, *ej.*, entidades de aminoácidos, presentes en una composición o mezcla, *ej.*, una suspensión acuosa. Como se usa en el presente documento, "concentración de aminoácidos hidrófobos" se refiere a un valor de concentración para la concentración de todos los aminoácidos hidrófobos, *ej.*, entidades de aminoácidos hidrófobos, presentes en una composición o mezcla, *ej.*, una suspensión acuosa.

En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una concentración total de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 g/onza. En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una

5 concentración total de aminoácidos menor o igual a 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 g/onza (y opcionalmente al menos 0,7 g/onza). En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una concentración total de aminoácidos de 0,7-15, 0,7-10, 0,7-9, 0,7-8, 0,7-7, 0,7-6, 0,7-5, 0,7-4, 0,7-3, 0,7-2, 0,7-1, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-

10 9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-15, 4-14, 4-13, 4-12, 4-11, 4-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-15, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-15, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-15, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-15, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-15, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-15, 11-14, 11-13, 11-12, 12-15, 12-14, 12-13, 13-15, 13-14 o 14-15 g/onza.

15 En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una concentración de aminoácidos hidrófobos de al menos 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 o 5 g/onza. En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una concentración de aminoácidos hidrófobos menor o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 g/onza (y opcionalmente

20 al menos 0,05 g/onza). En algunas modalidades, una suspensión acuosa tiene una concentración de aminoácidos hidrófobos de 0,05-5, 0,05-4,5, 0,05-4, 0,05-3,5, 0,05-3, 0,05-2,5, 0,05-2, 0,05-1,5, 0,05-1, 0,05-0,5, 0,05-0,1, 0,1-5, 0,1-4,5, 0,1-4, 0,1-3,5, 0,1-3, 0,1-2,5, 0,1-2, 0,1-1,5, 0,1-1, 0,1-0,5, 0,5-5, 0,5-4,5, 0,5-4, 0,5-3,5, 0,5-3, 0,5-2,5, 0,5-2, 0,5-1,5, 0,5-1, 1-5, 1-4,5, 1-4, 1-3,5, 1-3, 1-2,5, 1-2, 1-1,5, 1,5-5, 1,5-4,5, 1,5-4, 1,5-3,5, 1,5-3, 1,5-2,5, 1,5-2, 2-5, 2-4,5, 2-4, 2-3,5, 2-3, 2-2,5, 2,5-5, 2,5-4,5, 2,5-4, 2,5-3,5, 2,5-3, 3-5, 3-4,5, 3-4, 3-3,5, 3,5-5, 3,5-4,5, 3,5-4, 4-5, 4-

25 4,5 o 4,5-5 g/onza.

En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende una concentración de agente humectante de al menos una concentración umbral, no más que una concentración umbral, o dentro de un intervalo de concentración. En algunas modalidades, una preparación mezclada en

30 seco (ej., PGDBP) comprende una concentración de agente humectante de al menos una

concentración umbral, no más de una concentración umbral, o dentro de un intervalo de concentración.

En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende un agente humectante, *ej.*, lecitina o poloxámero, a una concentración de al menos 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, o 3 % (p/p) (y opcionalmente menor o igual a 3, 2, 1 o 0,5 % (p/p)). En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende un agente humectante, *ej.*, lecitina o poloxámero, a una concentración menor o igual a 3, 2, 1 o 0,5 % (p/p) (y opcionalmente al menos 0,05, 0,1, 0,5 o 1 % (p/p)). En algunas modalidades, una suspensión acuosa comprende un agente humectante, *ej.*, lecitina o poloxámero, a una concentración de 0,05-3, 0,05-2,5, 0,05-2, 0,05-1,5, 0,05-1, 0,05-0,5, 0,05-0,1, 0,1-3, 0,1-2,5, 0,1-2, 0,1-1,5, 0,1-1, 0,1-0,5, 0,5-3, 0,5-2,5, 0,5-2, 0,5-1,5, 0,5-1, 1-3, 1-2,5, 1-2, 1-1,5, 1,5-3, 1,5-2,5, 1,5-2, 2-3, 2-2,5, o 2,5-3 % (p/p).

En algunas modalidades, una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) comprende un agente humectante, *ej.*, lecitina o poloxámero, a una concentración de al menos 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4 o 2,5 % (p/p) (y opcionalmente menor o igual a 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6 o 0,5 % (p/p)). En algunas modalidades, una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) comprende un agente humectante, *ej.*, lecitina o poloxámero, a una concentración menor o igual a 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6 o 0,5 % (p/p) (y opcionalmente al menos 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4 o 2,5 %). En algunas modalidades, una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) comprende un agente humectante, por ejemplo, lecitina o poloxámero, en 0,5-5, 0,5-4,5, 0,5-4, 0,5-3,5, 0,5-3, 0,5-2,5, 0,5-2, 0,5-1,5, 0,5-1, 1-5, 1-4,5, 1-4, 1-3,5, 1-3, 1-2,5, 1-2, 1-1,5, 1,5-5, 1,5-4,5, 1,5-4, 1,5-3,5, 1,5-3, 1,5-2,5, 1,5-2, 2-5, 2-4,5, 2-4, 2-3,5, 2-3, 2-2,5, 2,5-5, 2,5-4,5, 2,5-4, 2,5-3,5, 2,5-3, 3-5, 3-4,5, 3-4, 3-3,5, 3,5-5, 3,5-4,5, 3,5-4, 4-5, 4-4,5, o 4,5-5 % (p/p).

En algunas modalidades, la tasa de solubilización de una entidad de aminoácidos, *ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos, aumenta en una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco y un agente humectante en relación con una suspensión acuosa

similar que comprende una preparación mezclada en seco y no comprende el agente humectante. En algunas modalidades, la tasa de solubilización de una entidad de aminoácidos, *ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos, aumenta en al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 300, 400, 500 o 1000 % con respecto a una suspensión similar que no comprende el agente humectante. En algunas modalidades, la tasa de solubilización de una entidad de aminoácidos, *ej.*, una entidad de aminoácidos hidrófobos, se mide usando un aparato de disolución de Tipo II con tampón donde se puede agregar un polvo (*ej.*, una preparación mezclada en seco y/o un agente humectante). En algunas modalidades, la mezcla en un aparato de este tipo se realiza a 50-125 rpm con muestras tomadas en varios momentos y analizadas mediante un método apropiado (HPLC, UPLC, LC-MS) para determinar el contenido de aminoácidos. En algunas modalidades, tal ensayo compara la disolución de entidades de aminoácidos en las mismas condiciones (*ej.*, tipo de tampón, volumen, velocidad de mezcla y/o temperatura) con o sin un agente humectante.

15 **Métodos de uso de adsorbentes y composiciones que contienen los mismos**

En algunas modalidades, se puede preparar una suspensión acuosa o una preparación mezclada en seco como se describe en este documento para estabilizar la N-acetilcisteína (NAC) en presencia de un aceptor de acetilo (*ej.*, carnitina (CAR)), *ej.*, incluyendo un adsorbente en la preparación mezclada en seco. La presente divulgación está dirigida, en parte, a métodos para estabilizar la NAC en presencia de un aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, que comprenden formar una preparación mezclada en seco que comprende la NAC y un aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación mezclada en seco disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia. En algunas modalidades, la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua. En algunas modalidades, estabilizar la NAC comprende disminuir la desacetilación de la NAC en presencia de un aceptor de acetilo, *ej.*, CAR. La presente divulgación se dirige además, en parte, a métodos para fabricar una preparación de aminoácidos que comprende la NAC y el aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, donde una NAC y el aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, la preparación de mezcla en seco se forma en condiciones tales que la desacetilación de la NAC en la preparación de mezcla en seco disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia (*ej.*, una

preparación mezclada en seco similar que no se forma en las condiciones reductoras de desacetilación).

En algunas modalidades, el aceptor de acetilo es carnitina (CAR). Como se usa en este documento, CAR se refiere a L-carnitina como una base libre o cualquier sal de la misma, y cualquier variante de polimorfo cristalino de la misma. En algunas modalidades, CAR comprende o consiste en L-carnitina como base libre. En algunas modalidades, CAR comprende o consiste en una sal de L-carnitina. En algunas modalidades, CAR comprende o consiste en carnitina HCl o tartrato de carnitina. .

En presencia de un aceptor de acetilo adecuado, *ej.*, CAR, y agua, la NAC puede someterse a desacetilación. La desacetilación puede ocurrir en presencia incluso de cantidades relativamente bajas de agua presentes en una preparación mezclada en seco como se describe en este documento. En algunas modalidades, la desacetilación de la NAC no es deseable porque altera la concentración de la NAC presente en una preparación de aminoácidos. Las concentraciones precisas, exactas y estables (*ej.*, a lo largo del tiempo) de entidades de aminoácidos (*ej.*, una Fracción Activa) son importantes para las preparaciones de aminoácidos para la administración a sujetos, *ej.*, sujetos humanos. Los estándares farmacéuticos requieren que los niveles de ingredientes de las composiciones farmacéuticas se mantengan dentro de los intervalos umbrales durante la vida útil esperada de la composición y la desacetilación gradual de la NAC podría acortar la vida útil esperada de una preparación de aminoácidos. La desacetilación de la NAC también genera subproductos indeseables, *ej.*, CAR acetilada y otros productos de degradación contaminantes, que pueden tener efectos perjudiciales sobre la utilidad de la preparación de aminoácidos.

En algunas modalidades, las condiciones que estabilizan la NAC (*ej.*, disminuyen la desacetilación de la NAC) en presencia de un aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, comprenden incluir un adsorbente en la preparación mezclada en seco. Sin desear estar ligado a la teoría, un adsorbente puede adsorber los bajos niveles de agua presentes en la preparación mezclada en seco, *ej.*, evitando que el agua facilite la desacetilación de la NAC, *ej.*, por la CAR. En algunas modalidades, las condiciones comprenden incluir un adsorbente que reduce el nivel de agua, *ej.*, agua libre no adsorbida (*ej.*, capaz de reaccionar o facilitar la reacción de la NAC) o mantener la concentración de agua, *ej.*, agua libre, no adsorbida (*ej.*, capaz de reaccionar o facilitar la reacción de la NAC) a una concentración inferior a 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2,

1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p). Adicional o alternativamente, sin desear estar ligado a la teoría, un adsorbente puede adsorberse en la superficie de NAC o partículas aceptoras de acetilo, *ej.*, actuando como una barrera (*ej.*, un recubrimiento parcial o completo que previene o disminuye) la NAC o aceptor de acetilo. interactuando con el agua. En algunas modalidades, NAC o el aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, se recubre o encapsula con adsorbente. En algunas modalidades, las condiciones comprenden partículas circundantes de NAC, aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR), o ambos con una capa adsorbente de adsorbente al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 , 30, 40 o 50 μm de grosor (y, opcionalmente, no más de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 μm), por ejemplo, 1-25, 5-25, 10-25, 15- 25, 20-25, 1-20, 5-20, 10-20, 15-20, 1-15, 5-15, 10-15, 1-10, 5-10 o 1-5 μm de espesor.

En algunas modalidades, las condiciones que estabilizan la NAC (*ej.*, disminuyen la desacetilación de NAC) en presencia de aceptor de acetilo, *ej.*, CAR, comprenden mantener un nivel de agua, *ej.*, agua libre, no adsorbida (*ej.*, capaz de reaccionar o facilitar reacción de NAC), a un nivel inferior a 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0,3, 0,2 o 0,1% (p/p). Sin desear ceñirse a la teoría, se cree que el agua puede facilitar la desacetilación de NAC, de modo que reducir el nivel de agua disminuirá o evitará la desacetilación de NAC.

En algunas modalidades, las condiciones que estabilizan NAC (por ejemplo, disminuyen la desacetilación de NAC) en presencia de aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, comprenden proporcionar el aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, en una forma (por ejemplo, polimorfo cristalino o forma de sal alternativa) con higroscopicidad reducida en relación con la forma de base libre de CAR. Sin desear estar ligado a la teoría, un aceptor de acetilo que tiene una higroscopicidad más baja puede tener una menor propensión a reaccionar con NAC debido al nivel más bajo de agua en las proximidades del aceptor de acetilo.

En algunas modalidades, las condiciones que estabilizan NAC (por ejemplo, disminuyen la desacetilación de NAC) en presencia de aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, comprenden proporcionar otro componente de mezcla, por ejemplo, una entidad de aminoácidos que no comprende NAC o CAR, en una forma (por ejemplo, polimorfo cristalino o forma de sal alternativa) con higroscopicidad reducida con respecto a la forma de base libre del componente de mezcla. Sin desear ceñirse a la teoría, se cree que el agua puede facilitar la desacetilación de NAC, de modo que reducir el nivel de agua disminuirá o evitará la desacetilación de NAC y el

uso de formas menos higroscópicas pero igualmente activas (por ejemplo, bioactivas) de otros los componentes de la mezcla pueden disminuir el nivel de agua en la preparación mezclada en seco.

5 En algunas modalidades, un método descrito en el presente documento (que emplea condiciones que estabilizan la NAC, por ejemplo, disminuye la desacetilación, en presencia de un aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR) estabiliza la NAC, por ejemplo, disminuye la desacetilación, en relación con una preparación de mezcla seca de referencia similar que no comprende un adsorbente, con un nivel más alto de agua (por ejemplo, agua libre, no adsorbida (por ejemplo, capaz de reaccionar o facilitar la reacción de NAC)), usando un aceptor de acetilo
10 más higroscópico (por ejemplo, CAR), y/o usando otro componente de mezcla más higroscópico.

En algunas modalidades, un método descrito en el presente documento comprende determinar el nivel de NAC en una preparación mezclada en seco, por ejemplo, en un primer momento, por ejemplo, y en un segundo momento. En algunas modalidades, el método comprende comparar el nivel de NAC (por ejemplo, en un primer punto de tiempo, por ejemplo,
15 y en un segundo punto de tiempo) con un valor de referencia. El valor de referencia puede ser un rango de umbral aceptable (por ejemplo, 90-110% del nivel original de NAC en la preparación mezclada en seco o 90-110% del nivel de NAC en un primer momento), o un valor o rango de valores especificados por una farmacopea o formulario nacional o regional.

20 **Adsorbentes**

La presente divulgación está dirigida, en parte, a una composición que comprende un adsorbente, por ejemplo, SiO₂. En algunas modalidades, la composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez adsorbentes diferentes. En algunas modalidades, la composición comprende un solo adsorbente.

25 En algunas modalidades, se elige un adsorbente de SiO₂, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, silicato de calcio, talco, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polycarbofilo de calcio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, silicato de aluminio, óxido de aluminio, silicato de aluminio y magnesio, aluminosilicato de sodio, Celulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio o cualquier otro adsorbente
30 apropiado.

En algunas modalidades, el adsorbente es SiO₂. En algunas modalidades, el SiO₂ es SiO₂ coloidal. En algunas modalidades, el SiO₂ es mesoporoso. En algunas modalidades, el SiO₂ tiene un tamaño de partícula primaria promedio de 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-50, 20-40, 20-30, 30-50, 30-40 o 40-50 nm (de diámetro). El tamaño de partícula primario corresponde al rango predominante de tamaños de partículas no aglomeradas en una mezcla de partículas (por ejemplo, si al menos 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o 100% de partículas no aglomeradas en una mezcla de partículas tiene un tamaño de partícula dentro de un rango dado, ese rango es el tamaño de partícula principal). En algunas modalidades, el SiO₂ tiene un tamaño de partícula máximo de no más de 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 o 10 µm (y opcionalmente, al menos 2, 5, 10, 20, 30, 40 o 50 nm).

En algunas modalidades, el SiO₂ tiene un área superficial promedio de 50-1000, 50-900, 50-800, 50-700, 50-600, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 100-1000, 100-900, 100-800, 100-700, 100-600, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200, 200-1000, 200-900, 200-800, 200-700, 200-600, 200-500, 200-400, 200-300, 300-1000, 300-900, 300-800, 300-700, 300-600, 300-500, 300-400, 400-1000, 400-900, 400-800, 400-700, 400-600, 400-500, 500-1000, 500-900, 500-800, 500-700, 500-600, 600-1000, 600-900, 600-800, 600-700, 700-1000, 700-900, 700-800, 800-1000, 800-900 o 900-1000 m²/g. En algunas modalidades, el SiO₂ tiene un área superficial promedio de 100-400, 100-300, 100-200, 200-400, 200-300 o 300-400 m²/g, por ejemplo, aproximadamente 100, 200, 300 o 400 m²/g. Sin desear estar limitado por la teoría, una mayor superficie específica de un adsorbente se correlaciona con una mayor higroscopicidad. En algunas modalidades, un adsorbente con un área superficial más alta puede ser ventajoso para usar en un método descrito aquí, por ejemplo, debido a su capacidad superior para estabilizar NAC en presencia de aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR; disminuir la acetilación de NAC en presencia de aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR; o pretratar NAC o aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, en relación con un adsorbente con un área superficial más baja.

En algunas modalidades, el SiO₂ tiene una densidad aparente menor de 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,075, 0,05 o 0,025 g/ml, por ejemplo, menos de 0,1 g/ml (y opcionalmente al menos 0,01 g/ml).

Mezclas que comprenden adsorbentes

En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden formar o proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y un aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR. En algunas modalidades, formar o proporcionar comprende poner en contacto el NAC con el adsorbente, formando así una primera mezcla, por ejemplo, una preparación mezclada en seco; y poner en contacto la primera mezcla con el aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR), formando así una segunda mezcla (la preparación mezclada en seco) En algunas modalidades, formar o proporcionar comprende poner en contacto el aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) con el adsorbente, formando así una primera mezcla; y poner en contacto la primera mezcla con el NAC, formando así una segunda mezcla (la preparación mezclada en seco). En algunas modalidades, formar o proporcionar comprende poner en contacto el NAC y el CAR con el adsorbente (por ejemplo, simultáneamente), formando así la mezcla. En algunas modalidades, la primera mezcla, por ejemplo, que comprende NAC y adsorbente, carece de aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR). En algunas modalidades, la primera mezcla, por ejemplo, que comprende aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) y adsorbente, carece de NAC. En algunas modalidades, la primera mezcla y/o la segunda mezcla comprenden menos de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 % (p/p) de agua.

La presente divulgación se dirige además, en parte, a un método de pretratamiento de NAC que comprende proporcionar una mezcla, por ejemplo, una preparación combinada en seco, de NAC y un adsorbente. La presente divulgación se dirige además, en parte, a un método de pretratamiento del aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) que comprende proporcionar una mezcla, por ejemplo, una preparación combinada en seco, de aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) y un adsorbente. En algunas modalidades, proporcionar una mezcla comprende poner en contacto la NAC o aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) con el adsorbente. En algunas modalidades, proporcionar una mezcla comprende adquirir, *ej.*, adquirir, NAC pretratado o aceptor de acetilo (*ej.*, CAR). Sin desear estar ligado a la teoría, por las razones discutidas en este documento, se piensa que el tratamiento de NAC con adsorbente puede estabilizar la NAC (*ej.*, disminuir la desacetilación de la NAC) en presencia de un aceptor de acetilo *ej.*, CAR). De manera similar, se piensa que el tratamiento del aceptor de acetilo, *ej.*, CAR), con adsorbente puede estabilizar la NAC (*ej.*, disminuir la desacetilación de la NAC); una disminución en el nivel de agua o adsorbente adsorbido puede funcionar para prevenir o disminuir la interacción de la NAC y

aceptor de acetilo independientemente de qué participante de la interacción se trate con adsorbente. En algunas modalidades, tanto la NAC como el aceptor de acetilo (*ej.*, la CAR) son pretratados, dicho método comprende proporcionar una mezcla, *ej.*, preparación mezclada en seco, de la NAC y un adsorbente, proporcionando una mezcla, *ej.*, preparación mezclada en seco, de aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y un adsorbente), y combinar la mezcla de la NAC y adsorbente y la mezcla de aceptor de acetilo (*ej.*, la CAR) y adsorbente, *ej.*, para formar una preparación mezclada en seco.

La presente divulgación se dirige además, en parte, a métodos para hacer una preparación de aminoácidos que comprende la NAC y un aceptor de acetilo (*ej.*, CAR), que comprenden combinar:

- i) La NAC pretratado descrito en este documento y aceptor de acetilo (*ej.*, CAR),
- ii) Aceptador de acetilo pretratado (*ej.*, CAR) descrito en este documento y la NAC, o
- iii) La NAC pretratado descrito en este documento y aceptor de acetilo pretratado (*ej.*, CAR) descrito aquí.

En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una mezcla (*ej.*, preparación mezclada en seco) que comprende la NAC y adsorbente o una mezcla (*ej.*, preparación mezclada en seco) de aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una primera mezcla como se describe aquí, la NAC pretratado o aceptor de acetilo pretratado (*ej.*, CAR)) en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40 % (y opcionalmente a menos de 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6,5 %). En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una mezcla (*ej.*, preparación mezclada en seco) de la NAC y adsorbente o una mezcla (*ej.*, preparación mezclada en seco) de aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una primera mezcla como se describe en este documento, la NAC pretratado o aceptor de acetilo pretratado (*ej.*, CAR)) en un porcentaje en peso (p/p) menor o igual a 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6,5 % (y opcionalmente al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 %). En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una mezcla (*ej.*, preparación mezclada en seco) de la NAC y adsorbente o una mezcla (*ej.*,

preparación mezclada en seco) de aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una primera mezcla como se describe en este documento, la NAC pretratado o aceptor de acetilo pretratado (*ej.*, CAR)) en un porcentaje en peso (p/p) de 1-40, 1-35, 1-30, 1-25, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9,5, 1-9, 1-8,5, 1-8, 1-7,5, 1-7, 1-6,5, 1-6,4, 1-6,3, 1-6,2, 1-6,1, 1-6, 1-5,9, 1-5,8, 1-5,7, 1-5,6, 1-5,5, 1-5,4, 1-5,3, 1-5,2, 1-5,1, 1-5, 1-4,5, 1-4, 1-3,5, 1-3, 1-2,5, 1-2, 1-1,5, 2-40, 2-35, 2-30, 2-25, 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9,5, 2-9, 2-8,5, 2-8, 2-7,5, 2-7, 2-6,5, 2-6,4, 2-6,3, 2-6,2, 2-6,1, 2-6, 2-5,9, 2-5,8, 2-5,7, 2-5,6, 2-5,5, 2-5,4, 2-5,3, 2-5,2, 2-5,1, 2-5, 2-4,5, 2-4, 2-3,5, 2-3, 2-2,5, 3-40, 3-35, 3-30, 3-25, 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9,5, 3-9, 3-8,5, 3-8, 3-7,5, 3-7, 3-6,5, 3-6,4, 3-6,3, 3-6,2, 3-6,1, 3-6, 3-5,9, 3-5,8, 3-5,7, 3-5,6, 3-5,5, 3-5,4, 3-5,3, 3-5,2, 3-5,1, 3-5, 3-4,5, 3-4, 3-3,5, 4-40, 4-35, 4-30, 4-25, 4-20, 4-19, 4-18, 4-17, 4-16, 4-15, 4-14, 4-13, 4-12, 4-11, 4-10, 4-9,5, 4-9, 4-8,5, 4-8, 4-7,5, 4-7, 4-6,5, 4-6,4, 4-6,3, 4-6,2, 4-6,1, 4-6, 4-5,9, 4-5,8, 4-5,7, 4-5,6, 4-5,5, 4-5,4, 4-5,3, 4-5,2, 4-5,1, 4-5, 4-4,5, 5-40, 5-35, 5-30, 5-25, 5-20, 5-19, 5-18, 5-17, 5-16, 5-15, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9,5, 5-9, 5-8,5, 5-8, 5-7,5, 5-7, 5-6,5, 5-6,4, 5-6,3, 5-6,2, 5-6,1, 5-6, 5-5,9, 5-5,8, 5-5,7, 5-5,6, 5-5,5, 5-5,4, 5-5,3, 5-5,2, 5-5,1, 6-40, 6-35, 6-30, 6-25, 6-20, 6-19, 6-18, 6-17, 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9,5, 6-9, 6-8,5, 6-8, 6-7,5, 6-7, 6-6,5, 6-6,4, 6-6,3, 6-6,2, 6-6,1, 7-40, 7-35, 7-30, 7-25, 7-20, 7-19, 7-18, 7-17, 7-16, 7-15, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9,5, 7-9, 7-8,5, 7-8, 7-7,5, 8-40, 8-35, 8-30, 8-25, 8-20, 8-19, 8-18, 8-17, 8-16, 8-15, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9,5, 8-9, 8-8,5, 9-40, 9-35, 9-30, 9-25, 9-20, 9-19, 9-18, 9-17, 9-16, 9-15, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 9-9,5, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20, 10-19, 10-18, 10-17, 10-16, 10-15, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-40, 11-35, 11-30, 11-25, 11-20, 11-19, 11-18, 11-17, 11-16, 11-15, 11-14, 11-13, 11-12, 12-40, 12-35, 12-30, 12-25, 12-20, 12-19, 12-18, 12-17, 12-16, 12-15, 12-14, 12-13, 13-40, 13-35, 13-30, 13-25, 13-20, 13-19, 13-18, 13-17, 13-16, 13-15, 13-14, 14-40, 14-35, 14-30, 14-25, 14-20, 14-19, 14-18, 14-17, 14-16, 14-15, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 15-16, 16-40, 16-35, 16-30, 16-25, 16-20, 16-19, 16-18, 16-17, 17-40, 17-35, 17-30, 17-25, 17-20, 17-19, 17-18, 18-40, 18-35, 18-30, 18-25, 18-20, 18-19, 19-40, 19-35, 19-30, 19-25, 19-20, 20-40, 20-35, 20-30, 20-25, 25-40, 25-35, 25-30, 30-40, 30-35 o 35-40 % (p/p). En algunas de estas modalidades, tal mezcla, primera mezcla o la NAC pretratado que comprende la NAC no comprende un aceptor de acetilo (*ej.*, CAR). En algunas de estas modalidades, tal mezcla,

primera mezcla o aceptor de acetilo pretratado (*ej.*, CAR) que comprende aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) no comprende NAC.

En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a la NAC, la relación en peso de adsorbente a aceptor de acetilo (*ej.* CAR), o la relación de peso de adsorbente a la NAC y aceptor de acetilo (*ej.* CAR) en una mezcla (*ej.* mezcla seca preparación) de la NAC y adsorbente, aceptor de acetilo (*ej.* CAR) y adsorbente, o de la NAC, aceptor de acetilo (*ej.* CAR) y adsorbente (*ej.* una primera mezcla como se describe en este documento, la NAC pretratado o pretratado aceptor de acetilo (*ej.* CAR)) es menor o igual a 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3, 1:3.1, 1:3.2, 1:3.3, 1:3.4, 1:3.5, 1:3.6, 1:3.7, 1:3.8, 1:3.9, or 1:4 (y opcionalmente, al menos 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3.9, 1:3.8, 1:3.7, 1:3.6, 1:3.5, 1:3.4, 1:3.3, 1:3.2, 1:3.1, 1:3, 1:2.9, 1:2.8, 1:2.7, 1:2.6, 1:2.5, 1:2.4, 1:2.3, 1:2.2, 1:2.1, 1:2, 1:1.9, 1:1.8, 1:1.7, 1:1.6, 1:1.5, 1:1.4, 1:1.3, 1:1.2, o 1:1.1). En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a la NAC, la relación en peso de adsorbente a aceptor de acetilo (*ej.*, CAR), o la relación de peso de adsorbente a la NAC y aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) en una mezcla (*ej.*, mezcla seca preparación) de la NAC y adsorbente, aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente, o de la NAC, aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una primera mezcla como se describe en este documento, la NAC pretratado o pretratado aceptor de acetilo (*ej.*, CAR)) es al menos 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3.9, 1:3.8, 1:3.7, 1:3.6, 1:3.5, 1:3.4, 1:3.3, 1:3.2, 1:3.1, 1:3, 1:2.9, 1:2.8, 1:2.7, 1:2.6, 1:2.5, 1:2.4, 1:2.3, 1:2.2, 1:2.1, 1:2, 1:1.9, 1:1.8, 1:1.7, 1:1.6, 1:1.5, 1:1.4, 1:1.3, 1:1.2, o 1:1.1 (y opcionalmente, menor o igual a 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3, 1:3.1, 1:3.2, 1:3.3, 1:3.4, 1:3.5, 1:3.6, 1:3.7, 1:3.8, 1:3.9, o 1:4). En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a la NAC es aproximadamente 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9 o 1:2, *ej.*, aproximadamente 1:1.7. En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) es aproximadamente 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4 o 1:1.5, *ej.*, aproximadamente 1:1.3. En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a la NAC y aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) es aproximadamente 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3, 1:3.1, 1:3.2 o 1:3.3, *ej.*, aproximadamente 1:3. En algunas modalidades, la relación en peso de adsorbente a la NAC a aceptor de acetilo, (*ej.*, CAR) es aproximadamente 1:1.7:1.3.

En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una preparación mezclada en seco que comprende la NAC, aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una preparación mezclada en seco) en un porcentaje en peso (p/p) de al menos 0.05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, o 10% (y opcionalmente a menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.575, 0.55, 0.525, 0.5, 0.475, 0.45, 0.425, 0.4, 0.375, 0.35, o 0.325 %) En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una preparación mezclada en seco que comprende la NAC, aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente ((*ej.*, una preparación mezclada en seco) en un porcentaje en peso (p/p) menor o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.575, 0.55, 0.525, 0.5, 0.475, 0.45, 0.425, 0.4, 0.375, 0.35, or 0.325% (y opcionalmente al menos .05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, o 10 %). En algunas modalidades, un adsorbente está presente en una preparación mezclada en seco que comprende la NAC, aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) y adsorbente (*ej.*, una preparación mezclada en seco) en un porcentaje en peso (p/p) de 0.05-10, 0.05-9.5, 0.05-9, 0.05-8.5, 0.05-8, 0.05-7.5, 0.05-7, 0.05-6.5, 0.05-6.4, 0.05-6.3, 0.05-6.2, 0.05-6.1, 0.05-6, 0.05-5.9, 0.05-5.8, 0.05-5.7, 0.05-5.6, 0.05-5.5, 0.05-5.4, 0.05-5.3, 0.05-5.2, 0.05-5.1, 0.05-5, 0.05-4.5, 0.05-4, 0.05-3.5, 0.05-3, 0.05-2.5, 0.05-2, 0.05-1.5, 0.05-1, 0.05-0.9, 0.05-0.8, 0.05-0.7, 0.05-0.6, 0.05-0.5, 0.05-0.475, 0.05-0.45, 0.05-0.425, 0.05-0.4, 0.05-0.375, 0.05-0.35, 0.05-0.325, 0.05-0.3, 0.05-0.275, 0.05-0.25, 0.05-0.225, 0.05-0.2, 0.05-0.175, 0.05-0.15, 0.05-0.1, 0.05-0.075, 0.075-10, 0.075-9.5, 0.075-9, 0.075-8.5, 0.075-8, 0.075-7.5, 0.075-7, 0.075-6.5, 0.075-6.4, 0.075-6.3, 0.075-6.2, 0.075-6.1, 0.075-6, 0.075-5.9, 0.075-5.8, 0.075-5.7, 0.075-5.6, 0.075-5.5, 0.075-5.4, 0.075-5.3, 0.075-5.2, 0.075-5.1, 0.075-5, 0.075-4.5, 0.075-4, 0.075-3.5, 0.075-3, 0.075-2.5, 0.075-2, 0.075-1.5, 0.075-1, 0.075-0.9, 0.075-0.8, 0.0775-0.7, 0.05-0.6, 0.075-0.5, 0.075-0.475, 0.075-0.45, 0.075-0.425, 0.075-0.4, 0.075-0.375, 0.075-0.35, 0.075-0.325, 0.075-0.3, 0.075-0.275, 0.075-0.25, 0.075-0.225, 0.075-0.2, 0.075-0.175, 0.075-0.15, 0.075-0.1, 0.1-10, 0.1-9.5, 0.1-9, 0.1-8.5, 0.1-8, 0.1-7.5, 0.1-7, 0.1-6.5, 0.1-6.4, 0.1-6.3, 0.1-6.2, 0.1-6.1, 0.1-6, 0.1-5.9, 0.1-5.8, 0.1-5.7, 0.1-5.6, 0.1-5.5, 0.1-5.4, 0.1-5.3, 0.1-5.2, 0.1-5.1, 0.1-5, 0.1-4.5, 0.1-4, 0.1-3.5, 0.1-3, 0.1-2.5, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1, 0.1-0.9, 0.1-0.8, 0.1-0.7, 0.1-0.6, 0.1-0.5, 0.1-0.475, 0.1-0.45, 0.1-0.425, 0.1-0.4, 0.1-0.375, 0.1-0.35, 0.1-0.325, 0.1-0.3, 0.1-0.275, 0.1-0.25, 0.1-0.225,

0.1-0.2, 0.1-0.175, 0.1-0.15, 0.2-10, 0.2-9.5, 0.2-9, 0.2-8.5, 0.2-8, 0.2-7.5, 0.2-7, 0.2-6.5, 0.2-6.4,
 0.2-6.3, 0.2-6.2, 0.2-6.1, 0.2-6, 0.2-5.9, 0.2-5.8, 0.2-5.7, 0.2-5.6, 0.2-5.5, 0.2-5.4, 0.2-5.3, 0.2-5.2,
 0.2-5.1, 0.2-5, 0.2-4.5, 0.2-4, 0.2-3.5, 0.2-3, 0.2-2.5, 0.2-2, 0.2-1.5, 0.2-1, 0.2-0.9, 0.2-0.8, 0.2-
 0.7, 0.2-0.6, 0.2-0.5, 0.2-0.475, 0.2-0.45, 0.2-0.425, 0.2-0.4, 0.2-0.375, 0.2-0.35, 0.2-0.325, 0.2-
 5 0.3, 0.2-0.275, 0.2-0.25, 0.2-0.225, 0.3-10, 0.3-9.5, 0.3-9, 0.3-8.5, 0.3-8, 0.3-7.5, 0.3-7, 0.3-6.5,
 0.3-6.4, 0.3-6.3, 0.3-6.2, 0.3-6.1, 0.3-6, 0.3-5.9, 0.3-5.8, 0.3-5.7, 0.3-5.6, 0.3-5.5, 0.3-5.4, 0.3-5.3,
 0.3-5.2, 0.3-5.1, 0.3-5, 0.3-4.5, 0.3-4, 0.3-3.5, 0.3-3, 0.3-2.5, 0.3-2, 0.3-1.5, 0.3-1, 0.3-0.9, 0.3-
 0.8, 0.3-0.7, 0.3-0.6, 0.3-0.5, 0.3-0.475, 0.3-0.45, 0.3-0.425, 0.3-0.4, 0.3-0.375, 0.3-0.35, 0.3-
 0.325, 0.4-10, 0.4-9.5, 0.4-9, 0.4-8.5, 0.4-8, 0.4-7.5, 0.4-7, 0.4-6.5, 0.4-6.4, 0.4-6.3, 0.4-6.2, 0.4-
 10 6.1, 0.4-6, 0.4-5.9, 0.4-5.8, 0.4-5.7, 0.4-5.6, 0.4-5.5, 0.4-5.4, 0.4-5.3, 0.4-5.2, 0.4-5.1, 0.4-5, 0.4-
 4.5, 0.4-4, 0.4-3.5, 0.4-3, 0.4-2.5, 0.4-2, 0.4-1.5, 0.4-1, 0.4-0.9, 0.4-0.8, 0.4-0.7, 0.4-0.6, 0.4-0.5,
 0.4-0.475, 0.4-0.45, 0.4-0.425, 0.5-10, 0.5-9.5, 0.5-9, 0.5-8.5, 0.5-8, 0.5-7.5, 0.5-7, 0.5-6.5, 0.5-
 6.4, 0.5-6.3, 0.5-6.2, 0.5-6.1, 0.5-6, 0.5-5.9, 0.5-5.8, 0.5-5.7, 0.5-5.6, 0.5-5.5, 0.5-5.4, 0.5-5.3,
 0.5-5.2, 0.5-5.1, 0.5-5, 0.5-4.5, 0.5-4, 0.5-3.5, 0.5-3, 0.5-2.5, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1, 0.5-0.9, 0.5-
 15 0.8, 0.5-0.7, 0.5-0.6, 0.6-10, 0.6-9.5, 0.6-9, 0.6-8.5, 0.6-8, 0.6-7.5, 0.6-7, 0.6-6.5, 0.6-6.4, 0.6-6.3,
 0.6-6.2, 0.6-6.1, 0.6-6, 0.6-5.9, 0.6-5.8, 0.6-5.7, 0.6-5.6, 0.6-5.5, 0.6-5.4, 0.6-5.3, 0.6-5.2, 0.6-5.1,
 0.6-5, 0.6-4.5, 0.6-4, 0.6-3.5, 0.6-3, 0.6-2.5, 0.6-2, 0.6-1.5, 0.6-1, 0.6-0.9, 0.6-0.8, 0.6-0.7, 0.7-
 10, 0.7-9.5, 0.7-9, 0.7-8.5, 0.7-8, 0.7-7.5, 0.7-7, 0.7-6.5, 0.7-6.4, 0.7-6.3, 0.7-6.2, 0.7-6.1, 0.7-6,
 0.7-5.9, 0.7-5.8, 0.7-5.7, 0.7-5.6, 0.7-5.5, 0.7-5.4, 0.7-5.3, 0.7-5.2, 0.7-5.1, 0.7-5, 0.7-4.5, 0.7-4,
 20 0.7-3.5, 0.7-3, 0.7-2.5, 0.7-2, 0.7-1.5, 0.7-1, 0.7-0.9, 0.7-0.8, 0.8-10, 0.8-9.5, 0.8-9, 0.8-8.5, 0.8-
 8, 0.8-7.5, 0.8-7, 0.8-6.5, 0.8-6.4, 0.8-6.3, 0.8-6.2, 0.8-6.1, 0.8-6, 0.8-5.9, 0.8-5.8, 0.8-5.7, 0.8-
 5.6, 0.8-5.5, 0.8-5.4, 0.8-5.3, 0.8-5.2, 0.8-5.1, 0.8-5, 0.8-4.5, 0.8-4, 0.8-3.5, 0.8-3, 0.8-2.5, 0.8-2,
 0.8-1.5, 0.8-1, 0.8-0.9, 0.9-10, 0.9-9.5, 0.9-9, 0.9-8.5, 0.9-8, 0.9-7.5, 0.9-7, 0.9-6.5, 0.9-6.4, 0.9-
 6.3, 0.9-6.2, 0.9-6.1, 0.9-6, 0.9-5.9, 0.9-5.8, 0.9-5.7, 0.9-5.6, 0.9-5.5, 0.9-5.4, 0.9-5.3, 0.9-5.2,
 25 0.9-5.1, 0.9-5, 0.9-4.5, 0.9-4, 0.9-3.5, 0.9-3, 0.9-2.5, 0.9-2, 0.9-1.5, 0.9-1, 1-10, 1-9.5, 1-9, 1-8.5,
 1-8, 1-7.5, 1-7, 1-6.5, 1-6.4, 1-6.3, 1-6.2, 1-6.1, 1-6, 1-5.9, 1-5.8, 1-5.7, 1-5.6, 1-5.5, 1-5.4, 1-5.3,
 1-5.2, 1-5.1, 1-5, 1-4.5, 1-4, 1-3.5, 1-3, 1-2.5, 1-2, 1-1.5, 2-10, 2-9.5, 2-9, 2-8.5, 2-8, 2-7.5, 2-7,
 2-6.5, 2-6.4, 2-6.3, 2-6.2, 2-6.1, 2-6, 2-5.9, 2-5.8, 2-5.7, 2-5.6, 2-5.5, 2-5.4, 2-5.3, 2-5.2, 2-5.1, 2-
 5, 2-4.5, 2-4, 2-3.5, 2-3, 2-2.5, 3-10, 3-9.5, 3-9, 3-8.5, 3-8, 3-7.5, 3-7, 3-6.5, 3-6.4, 3-6.3, 3-6.2,
 30 3-6.1, 3-6, 3-5.9, 3-5.8, 3-5.7, 3-5.6, 3-5.5, 3-5.4, 3-5.3, 3-5.2, 3-5.1, 3-5, 3-4.5, 3-4, 3-3.5, 4-10,
 4-9.5, 4-9, 4-8.5, 4-8, 4-7.5, 4-7, 4-6.5, 4-6.4, 4-6.3, 4-6.2, 4-6.1, 4-6, 4-5.9, 4-5.8, 4-5.7, 4-5.6,

4-5.5, 4-5.4, 4-5.3, 4-5.2, 4-5.1, 4-5, 4-4.5, 5-10, 5-9.5, 5-9, 5-8.5, 5-8, 5-7.5, 5-7, 5-6.5, 5-6.4, 5-6.3, 5-6.2, 5-6.1, 5-6, 5-5.9, 5-5.8, 5-5.7, 5-5.6, 5-5.5, 5-5.4, 5-5.3, 5-5.2, 5-5.1, 6-10, 6-9.5, 6-9, 6-8.5, 6-8, 6-7.5, 6-7, 6-6.5, 6-6.4, 6-6.3, 6-6.2, 6-6.1, 7-10, 7-9.5, 7-9, 7-8.5, 7-8, 7-7.5, 8-10, 8-9.5, 8-9, 8-8.5, 9-10, 9-9.5, o 9.5-10% (p/p).

5 **Estabilidad**

En algunas modalidades, los métodos y composiciones descritos en este documento aumentan la estabilidad de la NAC en presencia de un aceptor de acetilo (ej., CAR), ej., formando una preparación mezclada en seco de la NAC y aceptor de acetilo (ej., CAR) en condiciones que estabilizan la NAC, ej., disminuye la desacetilación de la NAC. En algunas modalidades, las condiciones comprenden poner en contacto la NAC o el aceptor de acetilo o ambos con un adsorbente como se describe en este documento. En algunas modalidades, la NAC de una preparación de mezcla seca o preparación de aminoácidos que comprende adsorbente tiene menos desacetilación en presencia de aceptor de acetilo, ej., CAR, que la NAC en una preparación de mezcla seca similar o preparación de aminoácidos que no comprende el adsorbente (ej., medido por LC/MS). En algunas modalidades, el aceptor de acetilo, ej., CAR, de una preparación mezclada en seco o una preparación de aminoácidos que comprende adsorbente tiene menos acetilación en presencia de la NAC que un aceptor de acetilo, ej., CAR, en una preparación mezclada en seco o preparación de aminoácidos similar. que no comprende el adsorbente (ej., medido por LC/MS).

En algunas modalidades, evaluar la estabilidad de la NAC o aceptor de acetilo (ej., CAR) comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco o preparación de aminoácidos que comprende la NAC y/o aceptor de acetilo (ej., CAR); incubar la preparación mezclada en seco o la preparación de aminoácidos durante un período de tiempo en condiciones seleccionadas; y comparar los niveles de la NAC y/o aceptor de acetilo (ej., CAR) después de la incubación con los niveles de la NAC y/o aceptor de acetilo (ej., CAR) antes de la incubación. En algunas modalidades, la preparación mezclada en seco o la preparación de aminoácidos proporcionada se ha sometido a una etapa de procesamiento posterior, como el acabado de relleno y/o el empacado. En algunas modalidades, la preparación mezclada en seco o la preparación de aminoácidos está comprendida dentro del empaque, ej., empaque primario o en un producto final (ej., adecuado para la venta, ej., a un usuario final). En algunas modalidades, queda al menos el 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98.5, 99, 99.5 o el 100% de la NAC de una preparación

mezclada en seco, una segunda mezcla o una preparación de aminoácidos. acetilado después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6) cuando la preparación combinada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5 o 100% de la NAC de la preparación mezclada en seco, segunda mezcla o preparación de aminoácidos permanece acetilado después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (*ej.*, medido como se describe en el Ejemplo 6) cuando se formó la preparación combinada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 90,5, 91, 91,5, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5 o 100% de la NAC de la preparación de mezcla seca, segunda mezcla o preparación de aminoácidos permanece acetilado después de 1, 2 o 3 meses a 60 °C y 75% de humedad relativa (*ej.*, medido como se describe en el Ejemplo 6) cuando se formó la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos en condiciones que estabilizan la NAC.

En algunas modalidades, el nivel de la NAC (*ej.*, p/p) en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6) es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5 o 100% del nivel original de la NAC en la preparación mezclada en seco, segunda mezcla o preparación de aminoácidos (y opcionalmente, no más de 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101 o 100%) cuando la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, el nivel de la NAC (*ej.*, p/p) en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75% relativo la humedad (*ej.*, medida como se describe en el Ejemplo 6) es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5, o 100% del nivel original de la NAC en preparación mezclada en seco, segunda mezcla o preparación de aminoácidos (y opcionalmente, no más de 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101 o 100%) cuando la preparación mezclada en seco, segunda mezcla, o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, el nivel de NAC (*ej.*, p/p) en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o

la preparación de aminoácidos después de 1, 2 o 3 meses a 60 °C y 75% de humedad relativa (ej., medida como se describe en el Ejemplo 6) es al menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98.5, 99, 99.5 o 100% del nivel original de NAC en la preparación mezclada en seco, segunda mezcla o preparación de aminoácidos (y opcionalmente, no más de 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101 o 100%) cuando la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó bajo condiciones que estabilizan la NAC.

En algunas modalidades, evaluar la estabilidad de NAC o aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR); incubar la preparación mezclada en seco durante un período de tiempo en condiciones seleccionadas; y comparar la relación de los niveles de NAC y aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) después de la incubación con la relación de los niveles de NAC y aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) antes de la incubación. En algunas modalidades, la relación de NAC a aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos es de al menos 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, or 4 después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (ej., medida como se describe en el Ejemplo 6) cuando la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, la relación de NAC a aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos es de al menos 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, o 4 después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (por ejemplo, medida como se describe en el Ejemplo 6) cuando la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, la relación de NAC a aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, en la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos es de al menos 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, o 4 después de 1, 2, o 3 meses a 60 °C y 75 % de humedad relativa (por ejemplo, medida como se describe en el Ejemplo 6) cuando la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos se formó en condiciones que estabilizan la NAC. En algunas modalidades, la proporción de NAC a aceptor de acetilo, por

ejemplo, CAR, en la preparación mezclada en seco, segunda mezcla o preparación de aminoácidos no es más de 5, 4.8, 4.6, 4.4, 4.2, 4, 3.8, 3.6, 3.4, 3.2, 3, 2.8, 2.6, 2.4, 2.2, 2, 1.8, 1.6, 1.4, 1.2, o 1 después de la incubación.

En algunas modalidades, evaluar la estabilidad de NAC o aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) comprende: proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR); incubar la preparación mezclada en seco o la preparación de aminoácidos durante un período de tiempo en condiciones seleccionadas; y evaluar el nivel de un producto de degradación de NAC y/o aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) después de la incubación (y, opcionalmente, comparar con el nivel del producto de degradación de NAC y/o aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) antes de la incubación). En algunas modalidades, el nivel de un producto de degradación de NAC (por ejemplo, cisteína, cistina y/o ALCAR), es menos del 1% p/p de la preparación mezclada en seco, la segunda mezcla o la preparación de aminoácidos después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa y/o después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (por ejemplo, medida como se describe en el Ejemplo 6). En algunas modalidades, un producto de degradación de NAC y/o aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) incluye, pero no se limita a, cisteína (no acetilada), cistina o ALCAR.

En algunas modalidades, los métodos y composiciones descritos en este documento aumentan la estabilidad de un aceptor de acetilo (ej., CAR) en presencia de NAC, ej., formando una preparación mezclada en seco de NAC y aceptor de acetilo (ej., CAR) en condiciones que estabilizan el aceptor de acetilo (ej., CAR), ej., reducen la acetilación de CAR. En algunas modalidades, las condiciones que estabilizan el aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) corresponden a las condiciones que estabilizan la NAC descritas en el presente documento. En algunas modalidades, la acetilación del aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, se reduce en comparación con la acetilación del aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) en una mezcla de referencia que comprende NAC y aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR) pero no se forma en condiciones que estabilizan el aceptor de acetilo (por ejemplo, CAR), por ejemplo, en ausencia del adsorbente. En algunas modalidades, la acetilación del aceptor de acetilo, por ejemplo, CAR, se evita en presencia de un adsorbente (por ejemplo, SiO₂).

30

Composiciones que comprenden Entidades de Aminoácidos (por ejemplo, Fracciones Activas)

La composición de la invención como se describe en el presente documento (una Fracción Activa) comprende una pluralidad de entidades de aminoácidos, por ejemplo, las entidades de aminoácidos que se muestran en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácido de leucina; b) una entidad de aminoácidos de arginina; c) entidad de aminoácidos de glutamina; y d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC). En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácido de leucina; b) una entidad de aminoácidos de arginina; c) entidad de aminoácidos de glutamina; d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC); e) una entidad de aminoácidos de isoleucina; y f) una entidad de aminoácidos de valina.

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácido de leucina; b) una entidad de aminoácidos de arginina; c) entidad de aminoácidos de glutamina; d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC); e) opcionalmente una entidad de aminoácidos de isoleucina; y una o ambas de f) una entidad de carnitina o g) una entidad de aminoácidos de serina.

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácido de leucina; b) una entidad de aminoácidos de arginina; c) entidad de aminoácidos de glutamina; d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC); e) una entidad de aminoácidos de isoleucina; f) una entidad de aminoácidos de valina; y una, dos, tres o cuatro de una g) entidad de aminoácidos de lisina, h) una entidad de aminoácidos de histidina, i) una entidad de aminoácidos de fenilalanina, o j) una entidad de aminoácidos de treonina.

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina; d) una entidad de NAC; y e) una entidad de carnitina. En algunas modalidades, la composición comprende además una, dos o más (por ejemplo, todos) de (f) una entidad de aminoácidos de valina, (g) una entidad de aminoácidos de histidina o (h) una entidad de aminoácidos de lisina. En algunas modalidades, la composición comprende: (a) una o ambas de una entidad de aminoácidos de citrulina o una entidad de aminoácidos de arginina, y (b) una entidad de NAC. En algunas modalidades, la composición comprende además una o ambas de una entidad de carnitina o una entidad de aminoácidos de glutamina. En algunas modalidades, la composición comprende además una, dos, tres, cuatro o más (por ejemplo, todas) de una entidad de

aminoácidos de leucina, una entidad de aminoácidos de histidina, una entidad de aminoácidos de lisina, una entidad de aminoácidos de valina o una entidad de aminoácidos serina.

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina, d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC) y una o ambas de e) una entidad de aminoácidos de serina o f) una entidad de carnitina. En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina, d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC), e) una entidad de aminoácidos de serina y f) una entidad carnitina. En algunas modalidades, la composición comprende además una entidad de aminoácido isoleucina.

En algunas modalidades, la composición comprende: una, dos o todas: a) una entidad de aminoácidos de leucina; b) una entidad de aminoácidos de isoleucina; oc) una entidad de aminoácidos de valina; una, dos o todas: d) una entidad de aminoácidos de histidina; e) una entidad de aminoácidos de lisina; o f) una entidad de aminoácidos de treonina; y una, dos o todas: g) una entidad de aminoácidos de ornitina; h) una entidad de aminoácidos de aspartato; o i) una sal de combinación de una entidad de aminoácido ornitina y una entidad de aminoácidos de aspartato.

En determinadas modalidades, la entidad de aminoácidos de leucina se elige entre L-leucina, β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), oxo-leucina (α -cetoisocaproato (KIC)), isovaleril-CoA, n-acetil-leucina o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de la arginina se elige entre L-arginina, creatina, argininosuccinato, aspartato, glutamato, agmatina, N-acetil-arginina o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de glutamina se elige entre L-glutamina, glutamato, carbamoil-P, N-acetilglutamina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de NAC se elige entre NAC, serina, acetilserina, cistationina, homocisteína, glutatión o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de citrulina se elige entre L-citrulina, ornitina, carbamoil-P, carbamoil-P y ornitina, N-hidroxil-arginina, argininosuccinato, óxido nítrico o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad carnitina se elige entre L-carnitina, 6-N-trimetilisina, N6-trimetil-3-OH-lisina, acetil-L-carnitina, propionil-L-carnitina, L-tartrato de L-carnitina o una combinación de las mismas.

5 En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de serina se elige entre L-serina, fosfoerina, p-hidroxipiruvato, L-glicina, acetilserina, cistationina, fosfatidilserina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de valina se elige entre L-valina, 2-oxo-valerato, isobutril-CoA, N-acetil-valina o una combinación de las mismas.

10 En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de histidina se elige entre L-histidina, histidinol, histidinal, ribosa-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, N-acetil-histidina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de lisina se elige entre L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetilisina, sacaropina, N-acetil-lisina o una combinación de las mismas.

15 En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más (por ejemplo, todas) las entidades de aminoácidos se proporcionan como parte de un dipéptido o tripéptido, por ejemplo, en una cantidad de al menos: 0,01% en peso, 0,1% en peso, 0,5% en peso, 1% en peso, 5% en peso, o 10% en peso o más de componentes de entidades de aminoácidos o componentes totales de la composición.

20 En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos están en forma de aminoácidos libres en la composición, por ejemplo, al menos: 42 % peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso , 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, 75% en peso, 80% en peso, 85% en peso, 90% en peso, 95% en peso, 97% en peso , 98% en peso, o más, del peso total. de la composición (por ejemplo, en forma seca) es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos en forma de aminoácidos libres en la composición.

25 En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos están en forma de sal en la composición, por ejemplo, al menos: 0,01% en peso, 0,1% en peso, 0,5% en peso, 1% en peso, 2% en peso, 3% en peso, 4% en peso, 5% en peso , 6% en peso, 7% en peso, 8% en peso, 9% en peso, o 10% en peso o más, del peso total. de la composición (por ejemplo, en forma seca) es una, dos, tres,

cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos en forma de sal en la composición.

En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos se proporcionan como parte de un dipéptido o tripéptido, por ejemplo, en una cantidad de al menos: .01% en peso, 0.1% en peso, 0.5% en peso, 1% en peso, 2% en peso, 3% en peso, 4% en peso, 5% en peso, 6% en peso, 7% en peso, 8% en peso, 9% en peso, o 10% en peso, o más, o más de los componentes de entidades de aminoácidos o componentes totales de la composición.

Composiciones de Ejemplo

Una composición de ejemplo, ej., preparación mezclada en seco (ej., que comprende una fracción activa), ej., PGDBP, puede incluir una combinación de entidades de aminoácidos descritas en este documento, a un nivel o proporción descritos en este documento, y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento). Una composición de ejemplo, por ejemplo, preparación mezclada en seco (por ejemplo, que comprende una Fracción Activa), por ejemplo, PGDBP, puede incluir uno o más excipientes descritos en este documento. En algunas modalidades, una composición de ejemplo, por ejemplo, una preparación mezclada en seco (por ejemplo, que comprende una fracción activa), por ejemplo, PGDBP, comprende las entidades de aminoácidos y/o excipientes como se describe en las Tablas X1-X6.

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 2 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 2) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

Tabla 2. Entidades de aminoácidos en una composición de ejemplo

Ingrediente	Paquete de barras Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis Diaria Peso seco (g)
L-Leucina	1.0000	11,86	4,0000	12,0000
L-isoleucina	0,5000	5,93	2,0000	6,0000
L-valina	0,5000	5,93	2,0000	6,0000
L-arginina (-HCl)	1,8140	21,52	7,2559	21,7676
L-glutamina	2,0000	23,73	8,0000	24,0000
Acetilcisteína (NAC)	0,1500	1,78	0,6000	1,8000

AMINOÁCIDOS (- Sal)	5,6500	67,03	22,6000	67,8000
--------------------------------	--------	-------	---------	---------

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 3 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 3) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento). En

- 5 algunas modalidades, la composición comprende los aminoácidos de la Tabla 3 y los excipientes de la Tabla 3 (por ejemplo, a los niveles dados por la Tabla 3), y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

Tabla 3. Entidades de aminoácidos en una composición de ejemplo

Ingrediente	Paquete de barras Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis Diaria Baja Peso seco (g)	Dosis Diaria Alta Peso seco (g)
L-Leucina	1.0000	13,45	4,0000	6,0000
L-Isoleucina	0,5000	6,72	2,0000	3,0000
L-Arginina HCL ^	1,6124	21,68	6,4496	9,6744
L-glutamina	0,6667	8,97	2,6666	4,0000
L-serina	2,5000	33,62	10,0000	15,0000
L-carnitina	0,3333	4,48	1,3333	2,0000
Acetilcisteína (NAC)	0,4333	5,83	1,7333	2,6000
Ácido cítrico	0,1972	2,65	0,7886	1,1829
Sucralosa	0,0158	0,21	0,0631	0,0946
Goma xantana	0.0789	1,06	0,3155	0,4732
Sabor a natilla de vainilla	0,0118	0,16	0,0473	0,0710
Sabor de Naranja	0,0789	1,06	0,3155	0,4732
Amarillo FD&C 6	0,0079	0,11	0,0315	0,0473
AMINOÁCIDOS (- HCL)	6,7667	91,00	27,0668	40,6002
TOTAL	7,4361	100,00	29,7444	44,6166

10

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 4 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 4) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

15

Tabla 4. Entidades de aminoácidos en una composición de ejemplo

Ingrediente	Paquete de barras Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis Diaria Peso seco (g)
L-Leucina	1.0000	11,84	4,0000	12,0000
L-Isoleucina	0,5000	5,92	2,0000	6,0000
L-valina	0,5000	5,92	2,0000	6,0000
L-arginina (-HCl)	1,8140	21,47	7,2559	21,7676
L-glutamina	1,3333	15,78	5,3333	16,0000
L-lisina (- acetato)	0,3527	4,17	1,4108	4,2323
L-Histidina	0,0833	0,99	0,3333	1,0000
L-fenilalanina	0,0833	0,99	0,3333	1,0000
L-Treonina	0,1667	1,97	0,6667	2,0000
Acetilcisteína (NAC)	0,1500	1,78	0,6000	1,8000
AMINOÁCIDOS (- Sal)	5,5667	65,89	22,2667	66,8000

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 5 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 5) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento). En

- 5 algunas modalidades, la composición comprende los aminoácidos de la Tabla 5 y los excipientes de la Tabla 5 (por ejemplo, a los niveles dados por la Tabla 5), y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

Tabla 5. Entidades de aminoácidos y excipientes (excipientes en cursiva)

Ingrediente	Paquete de barra Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis Diaria Baja Peso seco (g)	Dosis Diaria Alta Peso seco (g)
L-Leucina	0,8889	15,06	2,6667	8,0000
L-Isoleucina	0,4444	7,53	1,3333	4,0000
L-valina	0,8889	15,06	2,6667	8,0000
Acetato de L-Lisina	0,4703	7,97	1,4108	4,2323
L-Histidina	0,3333	5,65	1,0000	3,0000
L-Treonina	0,3333	5,65	1,0000	3,0000
L-ornitina-L-aspartato	1,6667	28,23	5,0000	15,0000
<i>Ácido cítrico</i>	<i>0,6000</i>	<i>10,16</i>	<i>1,8000</i>	<i>5,4000</i>
<i>Sucralosa</i>	<i>0,0160</i>	<i>0,27</i>	<i>0,0480</i>	<i>0,1440</i>
<i>Goma xantana</i>	<i>0,0800</i>	<i>1,36</i>	<i>0,2400</i>	<i>0,7200</i>
<i>natilla de vainilla</i>	<i>0,0200</i>	<i>0,34</i>	<i>0,0600</i>	<i>0,1800</i>
<i>Sabor de Naranja</i>	<i>0,1600</i>	<i>2,71</i>	<i>0,4800</i>	<i>1,4400</i>

<i>Amarillo FD&C 6</i>	<i>0,0016</i>	<i>0,03</i>	<i>0,0048</i>	<i>0,0144</i>
AMINOÁCIDOS (- Acetato)	4,8889	82,81	14,6667	44,0000
TOTAL	5.9034	100,00	17,7102	53,1307

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 6 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 6) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento). En

- 5 algunas modalidades, la composición comprende los aminoácidos de la Tabla 6 y los excipientes de la Tabla 6 (por ejemplo, a los niveles dados por la Tabla 6), y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

Tabla 6. Entidades de aminoácidos y excipientes (excipientes en cursiva)

Ingrediente	Paquete de barra Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Peso Seco de Dosis Única (g)	Dosis Diaria Peso seco (g)	Dosis Única Mínima Concentración (g / L)
L-Leucina	1,000	10,29	3,00	6,00	16,91
L-valina	0,333	3,43	1,00	2,00	5,63
L-Arginina HCL [^]	2,418	24,88	7,25	14,51	40,88
L-glutamina	1,667	17,15	5,00	10,00	28,18
L-serina	0,833	8,57	2,50	5,00	14,08
L-carnitina	0,333	3,43	1,00	2,00	5,63
L-citrulina	1,333	13,72	4,00	8,00	22,54
L-Lisina HCL [^]	0,623	6,41	1,87	3,74	7,47
L-Histidina	0,333	3,43	1,00	2,00	5,60
Acetilcisteína (NAC)	0,433	4,46	1,30	2,60	7,32
<i>Ácido cítrico</i>	<i>0,100</i>	<i>1,03</i>	<i>0,30</i>	<i>0,60</i>	<i>1,69</i>
<i>Dióxido de silicio</i>	<i>0.030</i>	<i>0,31</i>	<i>0,09</i>	<i>0,18</i>	<i>0,51</i>
<i>Sucralosa</i>	<i>0,016</i>	<i>0,16</i>	<i>0,048</i>	<i>0,096</i>	<i>0,27</i>
<i>Lecitina (Alcolec 40P)</i>	<i>0,060</i>	<i>0,62</i>	<i>0,18</i>	<i>0,36</i>	<i>1,01</i>
<i>Goma xantana</i>	<i>0.080</i>	<i>0,82</i>	<i>0,24</i>	<i>0,48</i>	<i>1,35</i>
<i>Sabor a natilla natural</i>	<i>0,025</i>	<i>0,26</i>	<i>0,075</i>	<i>0,15</i>	<i>0,42</i>
<i>Sabor naranja natural</i>	<i>0,100</i>	<i>1,03</i>	<i>0,30</i>	<i>0,60</i>	<i>1,69</i>
<i>Amarillo FD&C 6</i>	<i>0,0015</i>	<i>0,02</i>	<i>0,0045</i>	<i>0,009</i>	<i>0,03</i>
AMINOÁCIDOS (- HCL)	8,765	90,19	26,30	52,60	148,22
TOTAL	9.719	100,00	29,16	58,31	164,34

En algunas modalidades, la composición (por ejemplo, la Fracción Activa) comprende los aminoácidos de la Tabla 7 (por ejemplo, en los niveles dados por la Tabla 7) y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento). En

5 algunas modalidades, la composición comprende los aminoácidos de la Tabla 7 y los excipientes de la Tabla 7 (por ejemplo, a los niveles dados por la Tabla 7), y un agente humectante (por ejemplo, un agente humectante como se describe en este documento).

Tabla 7. Entidades de aminoácidos y excipientes (excipientes en cursiva)

Ingrediente	Paquete de barra Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis Diaria Peso seco (g)
L-Leucina	1,6667	24,17	5,0000	10,0000
L-Isoleucina	1,6667	24,17	5,0000	10,0000
L-valina	1,6667	24,17	5,0000	10,0000
Acetilcisteína (NAC)	0,5000	7,25	1,5000	3,0000
Acetil-L-Carnitina (ALCAR) HCL	0,2359	3,42	0,7077	1,4153
<i>Ácido cítrico</i>	<i>0,6000</i>	<i>8,70</i>	<i>1,8000</i>	<i>3,6000</i>
<i>Sucralosa</i>	<i>0,0480</i>	<i>0,70</i>	<i>0,1440</i>	<i>0,2880</i>
<i>Goma xantana</i>	<i>0,2400</i>	<i>3,48</i>	<i>0,7200</i>	<i>1,4400</i>
<i>natilla de vainilla (Art)</i>	<i>0,0300</i>	<i>0,44</i>	<i>0,0900</i>	<i>0,1800</i>
<i>Naranja (Nat+WONF)</i>	<i>0,2400</i>	<i>3,48</i>	<i>0,7200</i>	<i>1,4400</i>
<i>Amarillo FD&C 6</i>	<i>0,0018</i>	<i>0,03</i>	<i>0,0054</i>	<i>0,0108</i>
AMINOÁCIDOS (- HCL)	5,7000	82,66	17,1000	34,2000
TOTAL	6.8957	100,00	20,6871	41,3741

10

En algunas modalidades, la composición (una Fracción Activa) comprende una pluralidad de entidades de aminoácidos, por ejemplo, las entidades de aminoácidos que se muestran en la Tabla 8. En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina; b) una entidad de aminoácidos de arginina; c) entidad de aminoácidos de glutamina; y d) una entidad de N-acetilcisteína (NAC). En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina; d) NAC; y e) CAR. En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b)

15

una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina; d) NAC; y e) una entidad de aminoácidos de serina y CAR. En algunas modalidades, la composición comprende además una, dos, tres o más (por ejemplo, todas) de (f) una entidad de aminoácidos de valina, (g) una entidad de aminoácidos de histidina, (h) una entidad de aminoácidos de lisina, o (i) una entidad de aminoácidos de citrulina. En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente en, o consiste en los aminoácidos/componentes de la Tabla 8, por ejemplo, en la g/dosis o g/paquete de barra de la Tabla 8. En algunas modalidades, la composición comprende una o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además de los componentes enumerados en la Tabla 8.

10

Tabla 8. Ejemplo de composición que comprende aminoácidos (por ejemplo, un Fracción Activa).

Aminoácido	Paquete de barras (g) (3 paquetes de barras BID)	Dosis (g)	Total diario	Relación por Peso	% en peso
L-leucina	1,0	3	6	3	11,41
L-arginina	2,0	6	12	6	22,81
L-glutamina	1,67	5	10	5	19,01
N-acetilcisteína	0,43	1,3	2,6	1,3	4,94
L-carnitina	0,333	1	2	1	3,80
L-serina	0,83	2,5	5	2,5	9,51
L-valina	0,333	1	2	1	3,80
L-histidina	0,333	1	2	1	3,80
L-lisina	0,5	1,5	3	1,5	5,70
L-citrulina	1,33	4	8	4	15,21
Aminoácidos totales	8.76	26,3	52,6		100%

En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina, d) NAC, y una o ambas de e) una entidad de aminoácidos de serina o f) CAR. En algunas modalidades, la composición comprende: a) una entidad de aminoácidos de leucina, b) una entidad de aminoácidos de arginina, c) una entidad de aminoácidos de glutamina, d) NAC, e) una entidad de aminoácidos de serina, y f) CAR. En algunas modalidades, la composición comprende además una entidad de aminoácido isoleucina. En algunas modalidades, la composición

15

comprende, consiste esencialmente en, o consiste en los aminoácidos/componentes de la Tabla 9, por ejemplo, en los g/dosis o g/paquete de la Tabla 9. En algunas modalidades, la composición comprende una o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además de los componentes enumerados en la Tabla 9.

5

Tabla 9. Ejemplo de composición que comprende aminoácidos (por ejemplo, un Fracción Activa).

Aminoácido	Paquete (g)	Dosis (g)	Total diario	Relación por Peso	% en peso
L-leucina	1,00	3,00	6,00	3,00	14,85
L-isoleucina	0,50	1,50	3,00	1,50	7,43
L-arginina	1,33	4,00	8,00	4,00	19,80
L-glutamina	0,67	2,00	4,00	2,00	9,90
NAC	0,43	1,30	2,60	1,30	6,44
L-carnitina	0,30	0,90	1,80	0,90	4,46
L-serina	2,50	7,50	15,00	7,50	37,13
Aminoácidos totales	6.73	20,20	40,40	20,20	100,00

En algunas modalidades, la composición comprende (a) una entidad de aminoácido de leucina; (b) una entidad de aminoácido de isoleucina; (c) una entidad de aminoácidos de valina; (d) una entidad de aminoácido de lisina; (e) una entidad de aminoácidos de histidina; (f) una entidad de aminoácido de treonina; (g) una entidad de ornitina; (h) una entidad de aminoácidos de aspartato; (i) NAC; y (j) CAR. En algunas modalidades, la composición comprende, consiste esencialmente en, o consiste en los aminoácidos/componentes de la Tabla 10, por ejemplo, en los g/día de la Tabla 10. En algunas modalidades, la composición comprende una o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además de los componentes enumerados en la Tabla 10.

Tabla 10. Ejemplo de composición que comprende aminoácidos (por ejemplo, un Fracción Activa).

Aminoácido	Gramos/día o peso Proporción
L-Leucina	8
L-Isoleucina	4
L-Valina	8
L-Lisina	3
L-Histidina	3

L-Treonina	3
L-ornitina	7,5
L-Aspartato	7,5
N-acetilcisteína	1.5-2.5 (ej., 1.5, 2.0, 2.5)
Carnitina	1.0-2.0 (ej., 1.0, 1.5, 2.0)
Aminoácidos totales	46.5-48.5

En algunas modalidades, la composición comprende: (a) una o ambas de una entidad de aminoácidos de citrulina o una entidad de aminoácidos de arginina, y (b) NAC. En algunas modalidades, la composición comprende además una o ambas entre CAR o una entidad de aminoácidos de glutamina. En algunas modalidades, la composición comprende además una, dos, tres, cuatro o más (por ejemplo, todas) de una entidad de aminoácidos de leucina, una entidad de aminoácidos de histidina, una entidad de aminoácidos de lisina, una entidad de aminoácidos de valina o una entidad de aminoácidos serina.

En determinadas modalidades, la entidad de aminoácidos de leucina se elige entre L-leucina, β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), oxo-leucina (α -cetoisocaproato (KIC)), isovaleril-CoA, n-acetil-leucina o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de la arginina se elige entre L-arginina, creatina, argininosuccinato, aspartato, glutamato, agmatina, N-acetil-arginina o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de glutamina se elige entre L-glutamina, glutamato, carbamoil-P, N-acetilglutamina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de citrulina se elige entre L-citrulina, ornitina, carbamoil-P, carbamoil-P y ornitina, N-hidroxil-arginina, argininosuccinato, óxido nítrico o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de serina se elige entre L-serina, fosfofoserina, p-hidroxipiruvato, L-glicina, acetilserina, cistationina, fosfatidilserina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de glicina se elige entre L-glicina, L-serina, sarcosina, betaína, dimetiglicina, glutatona, creatina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de valina se elige entre L-valina, 2-oxo-valerato, isobutril-CoA, N-acetil-valina o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de histidina se elige entre L-histidina, histidinol, histidinal, ribosa-5-fosfato, carnosina, histamina, urocanato, N-acetil-histidina o una
5 combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la entidad de aminoácidos de lisina se elige entre L-lisina, diaminopimelato, aspartato, trimetilisina, sacaropina, N-acetil-lisina o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más (por ejemplo,
10 todas) las entidades de aminoácidos se proporcionan como parte de un dipéptido o tripéptido, por ejemplo, en una cantidad de al menos: 0,01% en peso, 0,1% en peso, 0,5% en peso, 1% en peso, 5% en peso, o 10% en peso o más de componentes de entidades de aminoácidos o componentes totales de la composición.

En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por
15 ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos están en forma de aminoácidos libres en la composición, por ejemplo, al menos: 42 % peso, 45% en peso, 50% en peso, 55% en peso , 60% en peso, 65% en peso, 70% en peso, 75% en peso, 80% en peso, 85% en peso, 90% en peso, 95% en peso, 97% en peso , 98% en peso, o más, del peso total. de la composición (por ejemplo, en forma seca) es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas)
20 de las entidades de aminoácidos en forma de aminoácidos libres en la composición.

En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por
ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos están en forma de sal en la composición, por ejemplo, al menos: 0,01% en peso, 0,1% en peso, 0,5% en peso, 1% en peso, 2% en peso, 3% en peso, 4% en peso, 5% en peso , 6% en peso, 7% en peso, 8% en peso, 9% en peso, o 10% en
25 peso o más, del peso total. de la composición (por ejemplo, en forma seca) es una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos en forma de sal en la composición.

En algunas modalidades, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más (por
ejemplo, todas) de las entidades de aminoácidos se proporcionan como parte de un dipéptido o
30 tripéptido, por ejemplo, en una cantidad de al menos: .01% en peso, 0.1% en peso, 0.5% en peso, 1% en peso, 2% en peso, 3% en peso, 4% en peso, 5% en peso, 6% en peso , 7% en peso, 8% en

peso, 9% en peso, o 10% en peso, o más, o más de los componentes de entidades de aminoácidos o componentes totales de la composición.

Una preparación de mezcla en seco de ejemplo (por ejemplo, que comprende una Fracción Activa) puede incluir 1,0 g de una entidad de aminoácidos de leucina; 2,0 g de una entidad de aminoácidos de arginina; 1,67 g de una entidad de aminoácidos de glutamina; 0,43 g de NAC; 0,333 g de CAR (por ejemplo, L-carnitina como base libre); 0,83 g de una entidad de aminoácidos de serina; 0,333 g de una entidad de aminoácidos de valina; 0,333 g de una entidad de aminoácidos de histidina; 0,5 g de una entidad de aminoácidos de lisina; y 1,33 g de una entidad de aminoácidos de citrulina (ver, por ejemplo, g/dosis en la Tabla 8).

Una preparación mezclada en seco de ejemplo (ej., que comprende una Fracción Activa) puede incluir 1 g de una entidad de aminoácidos de leucina, 0,5 g de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 1,33 g de una entidad de aminoácidos de arginina, 0,67 g de una entidad de aminoácidos de glutamina, 0,43 g de NAC, 0,30 g de CAR (ej., L-carnitina como base libre) y 2,5 de una entidad de aminoácidos serina para un total de 6,73 g +/- 20% (ej., g/paquete como se muestra en Tabla 9).

En algunas modalidades, la preparación mezclada en seco (ej., que comprende la Fracción Activa) incluye 1 g +/- 20% de una entidad de aminoácidos de leucina, 0,5 g +/- 20% de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 1,33 g +/- 20% de una entidad de aminoácidos de arginina, 0,67 g +/- 20% de una entidad de aminoácidos de glutamina, 0,43 g +/- 20% de NAC, 0,30 g +/- 20% de CAR (ej., L-carnitina como base libre) y 2,5 g +/- 20% de una entidad de aminoácidos de serina. En algunas modalidades, la composición (ej., la Fracción Activa) incluye 1 g +/- 15% de una entidad de aminoácidos de leucina, 0,5 g +/- 15% de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 1,33 g +/- 15% de una entidad de aminoácidos de arginina, 0,67 g +/- 15% de una entidad de aminoácidos de glutamina, 0,43 g +/- 15% de NAC, 0,30 g +/- 15% de CAR (ej., L-carnitina como base libre) y 2,5 g +/- 15% de una entidad de aminoácidos de serina. En algunas modalidades, la composición (ej., la Fracción Activa) incluye 1 g +/- 10% de una entidad de aminoácidos de leucina, 0,5 g +/- 10% de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 1,33 g +/- 10% de una entidad de aminoácidos de arginina, 0,67 g +/- 10% de una entidad de aminoácidos de glutamina, 0,43 g +/- 10% de NAC, 0,30 g +/- 10% de CAR (ej., L-carnitina como base libre) y 2,5 g +/- 10% de una entidad de aminoácidos de serina. En algunas modalidades, la composición (ej., la Fracción Activa) incluye 1 g +/- 5% de una entidad de

aminoácidos de leucina, 0,5 g +/- 5% de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 1,33 g +/- 5% de una entidad de aminoácidos de arginina, 0,67 g +/- 5% de una entidad de aminoácidos de glutamina, 0,43 g +/- 5% de NAC, 0,30 g +/- 5% de CAR (ej., L-carnitina como base libre) y 2,5 g +/- 5% de una entidad de aminoácidos de serina.

5 En algunas modalidades, la composición incluye 8 g +/- 20% de leucina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de leucina, 4 g +/- 20% de isoleucina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de isoleucina, 8 g +/- 20% de valina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácido de valina, 3 g +/- 20% de lisina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de lisina, 3 g +/- 20% de histidina o la cantidad
10 equivalente de una entidad de aminoácidos de histidina, 3 g +/- 20% de treonina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de treonina, 7,5 g +/- 20% de ornitina o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de ornitina, 7,5 g +/- 20 % de aspartato o la cantidad equivalente de una entidad de aminoácidos de aspartato, 1,5 g +/- 20%, 2,0 g +/- 20% o 2,5 g +/- 20% de NAC o la cantidad equivalente de una entidad de NAC, y 1,0 g +/- 20%, 1,5 g +/- 20% o
15 2,0 g +/- 20% de carnitina o la cantidad equivalente de una entidad carnitina (véase, por ejemplo, gramos/día para la composición con NAC y L-carnitina en la Tabla 10).

En algunas modalidades, una composición, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, comprende, consiste esencialmente en o consta de los componentes enumerados en la Tabla 11, por ejemplo, en las cantidades enumeradas en la Tabla 11. En algunas modalidades, la
20 composición comprende uno o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además o en exceso de las cantidades de los componentes enumerados en la Tabla 11.

Tabla 11. Ejemplo de composición que comprende aminoácidos (por ejemplo, un Fracción Activa).

Ingrediente	Peso seco de Paquete de barras (g)	Peso seco de Paquete de barras (% p/p)	Peso seco de la Dosis diaria (g)
L-Arginina HCl	2,418	24,88	14,51
L-citrulina	1,333	13,72	8,00
NAC	0,433	4,46	2,60
L-Leucina	1,000	10,29	6,00
L-Histidina	0,333	3,43	2,00

L-Lisina HCl	0,623	6,41	3,74
L-valina	0,333	3,43	2,00
L-Serina	0,833	8,57	5,00
L-glutamina	1,667	17,15	10,00
L-carnitina	0,333	3,43	2,00
Aminoácidos (-HCl)	8,765	90,19	52,6
Ácido cítrico, anhidro	0,100	1,03	0,60
Dióxido de silicio (Aerosil 300)	0,030	0,31	0,18
Lecitina (Alcolec 40P)	0,060	0,62	0,36
Goma xantana	0,080	0,82	0,48
Sucralosa	0,016	0,16	0,096
Sabor natutral a naranja	0,100	1,03	0,60
Sabor a natilla natural	0,025	0,26	0,15
Amarillo FD&C No 6	0,0015	0,02	0,009
Total	9,7185	100,0	58,33

En algunas modalidades, una composición, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, comprende, consiste esencialmente en o consta de los componentes enumerados en la Tabla 12, por ejemplo, en las cantidades enumeradas en la Tabla 12. En algunas modalidades, la composición comprende uno o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además o en exceso de las cantidades de los componentes enumerados en la Tabla 12.

Tabla 12. Composición de ejemplo que comprende aminoácidos y un adsorbente

Ingrediente	Sachet Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis diaria máxima Peso seco (g)	Concentración de dosis única en 6 oz.* (g/L)
L-Leucina	2,0000	13,01	2,0000	12,0000	11,27
L-Isoleucina	1,0000	6,51	1,0000	6,0000	5,64
L-valina	1,0000	6,51	1,0000	6,0000	5,64
L-Arginina HCl	3,6280	23,61	3,6280	21,7680	20,45

L-Glutamina	4,0000	26,03	4,0000	24,0000	22,54
N-acetil-L-cisteína (NAC)	0,3000	1,95	0,3000	1,8000	1,69
Ácido cítrico	0,6667	4,34	0,6667	4,0002	3,76
Lecitina	1,6666	10,85	1,6666	9,9996	9,36
Goma xantana	0.2000	1,30	0,2000	1,2000	1,13
Sucralosa	0,0667	0,43	0,0667	0,4002	0,38
Naranja (Nat+WONF)	0,3500	2,28	0,3500	2,1000	1,97
natilla de vainilla (Art)	0,0600	0,39	0,0600	0,3600	0,34
Amarillo FD&C 6	0,0090	0,06	0,0090	0,0540	0,05
L-HPC (hidroxipropil celulosa de baja sustitución)	0,1000	0,65	0,1000	0,6000	0,56
SiO ₂ Coloidal	0,3000	1,95	0,3000	1,8000	1,69
Estearato de Magnesio	0.0200	0,13	0,0200	0,1200	0,11
AMINOÁCIDOS (-HCL)	11,3000	75,53	11,3000	67,8000	63,68
TOTAL	15.3670	100,00	15,3670	92,2020	86,60

* Se usa 1 sachet para formar una suspensión en 6 oz. de agua

En algunas modalidades, una composición, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, comprende, consiste esencialmente en o consta de los componentes enumerados en la

- 5 Tabla 13, por ejemplo, en las cantidades enumeradas en la Tabla 13. En algunas modalidades, la composición comprende uno o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además o en exceso de las cantidades de los componentes enumerados en la Tabla 13.

10

15 **Tabla 13. Composición de ejemplo que comprende aminoácidos y un adsorbente**

Ingrediente	Sachet Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis diaria máxima Peso seco (g)	Concentración de dosis única en 6 oz. * (g/L)
L-Leucina	2,0000	15,15	2,0000	12,0000	16,91
L-Isoleucina	1,0000	7,58	1,0000	6,0000	8,45
L-valina	1,0000	7,58	1,0000	6,0000	8,45

L-Arginina HCl	3,6280	27,49	3,6280	21,7680	30,67
L-glutamina	4,0000	30,31	4,0000	24,0000	33,81
N-acetil-L-cisteína (NAC)	0,3000	2,27	0,3000	1,8000	2,54
Ácido cítrico	0,2000	1,52	0,2000	1,2000	1,69
Lecitina	0,1600	1,21	0,1600	0,9600	1,35
Goma xantana	0,2000	1,52	0,2000	1,2000	1,69
Sucralosa	0,0300	0,23	0,0300	0,1800	0,25
Naranja (Nat+WONF)	0,2000	1,52	0,2000	1,2000	1,69
natilla de vainilla (Art)	0,0500	0,38	0,0500	0,3000	0,42
Amarillo FD&C 6	0,0020	0,02	0,0020	0,0120	0,02
L-HPC (hidroxipropil celulosa de baja sustitución)	0,2640	2,00	0,2640	1,5840	2,23
SiO ₂ Coloidal	0,1320	1,00	0,1320	0,7920	1,12
Estearato de Magnesio	0,0330	0,25	0,0330	0,1980	0,28
AMINOÁCIDOS (-HCL)	11,3000	85,61	11,3000	67,8000	95,52
TOTAL	13,1990	100,00	13,1990	79,1940	111,58

* Se usa 1 sachet para formar una suspensión en 6 oz. de agua

En algunas realizaciones, una composición, por ejemplo, una preparación mezclada en seco, comprende, consiste esencialmente en, o consiste en los componentes enumerados en la Tabla

- 5 14, por ejemplo, en las cantidades enumeradas en la Tabla 14. En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más excipientes, por ejemplo, un adsorbente, además o en exceso de las cantidades de los componentes enumerados en la Tabla 14.

Tabla 14. Composición ejemplar que comprende aminoácidos y un adsorbente

Ingrediente	Sachet Peso seco (g)	Peso Seco (% peso/peso)	Dosis única Peso seco (g)	Dosis diaria máxima Peso seco (g)	Concentración de dosis única en 6 oz. * (g/L)
L-Leucina	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-Isoleucina	0.8147	7.94	1.6294	4.8882	13.77
L-Valina	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-Lisina HCl	0.7631	7.43	1.5262	4.5786	12.90
L-Histidina	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-Treonina	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-Ornitina L-Aspartato	3.0556	29.76	6.1112	18.3336	51.66
Ácido cítrico	0.3667	3.57	0.7334	2.2002	6.20
Sucralosa	0.0147	0.14	0.0294	0.0882	0.25

Goma Xanthan	0.1467	1.43	0.2934	0.8802	2.48
Lecitina	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
Naranja (Nat + WONF)	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
FD&C Amarillo 6	0.0030	0.03	0.0060	0.0180	0.05
SiO ₂ Coloidal	0.1694	1.65	0.3388	1.0164	2.86
L-HPC (hidroxipropil celulosa de baja sustitución)	0.2061	2.01	0.4122	1.2366	3.48
Estearato de Magnesio	0.0257	0.25	0.0514	0.1542	0.43
AMINOÁCIDOS (-HCl)	8.9628	87.30	17.9256	53.7768	151.53
TOTAL	10.2671	100.00	20.5342	61.6026	173.59
*2 sachets se utilizan para formar una suspensión en 6 oz. de agua					

Las Tablas 15 y 16 resumen las concentraciones de dosis única de aminoácidos totales (Tabla 15) y aminoácidos hidrofóbicos totales (leucina, isoleucina, valina, fenilalanina y / o triptófano) presentes (Tabla 16) para las composiciones específicas enumeradas en las Tablas 2-14 en función del volumen total de agua en el que se dispersa la composición. Las concentraciones se presentan como g / L y g / oz de agua para la reconstitución.

Tabla 15. Concentraciones de dosis única de aminoácidos totales en volúmenes constituidos

Composición (Tabla #)	Total AA (g)	Concentración de AA total (g/L)			Concentración de AA total (g/oz)		
		<i>en 6 oz</i>	<i>en 4 oz</i>	<i>en 2 oz</i>	<i>en 6 oz</i>	<i>en 4 oz</i>	<i>en 2 oz</i>
Tabla 2	22.60	127.37	191.05	382.10	3.77	5.65	11.30
Tabla 3	27.07	152.54	228.81	457.62	4.51	6.77	13.53
Tabla 4	22.27	125.49	188.23	376.46	3.71	5.57	11.13
Tabla 5	14.67	82.66	123.99	247.97	2.44	3.67	7.33
Tabla 6	26.30	148.22	222.33	444.65	4.38	6.58	13.15
Tabla 7	17.10	96.37	144.56	289.11	2.85	4.28	8.55
Tabla 8	26.30	148.22	222.33	444.65	4.38	6.58	13.15
Tabla 9	20.20	113.84	170.76	341.52	3.37	5.05	10.10

Tabla 11	8.77	49.40	74.10	148.19	1.46	2.19	4.38
Tabla 12	11.30	63.68	95.52	191.05	1.88	2.83	5.65
Tabla 13	11.30	63.68	95.52	191.05	1.88	2.83	5.65
Tabla 14	9.11	51.37	77.05	154.10	1.52	2.28	4.56

5 Tabla 16. Concentraciones de dosis única de aminoácidos hidrófobos en volúmenes constituidos

Composición (Tabla #)	Total AA hidrofobos (g)	Concentración de AA total (g/L)			Concentración de AA total AA (g/oz)		
		<i>en 6 oz</i>	<i>en 4 oz</i>	<i>en 2 oz</i>	<i>en 6 oz</i>	<i>en 4 oz</i>	<i>en 2 oz</i>
Tabla 2	8.00	45.09	67.63	135.26	1.33	2.00	4.00
Tabla 3	6.00	33.81	50.72	101.44	1.00	1.50	3.00
Tabla 4	8.33	46.96	70.45	140.89	1.39	2.08	4.17
Tabla 5	6.67	37.57	56.36	112.71	1.11	1.67	3.33
Tabla 6	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
Tabla 7	15.00	84.54	126.80	253.60	2.50	3.75	7.50
Tabla 8	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
Tabla 9	4.50	25.36	38.04	76.08	0.75	1.13	2.25
Tabla 11	1.33	7.51	11.27	22.54	0.22	0.33	0.67
Tabla 12	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
Tabla 13	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
Tabla 14	4.07	22.96	34.44	68.88	0.68	1.02	2.04

Moléculas de Aminoácidos para Excluir o Limitar desde la Composición

En algunas modalidades, la composición no comprende un péptido de más de 20 residuos de aminoácidos de longitud (ej., suplemento proteico) elegido de, o derivado de uno, dos, tres, cuatro, cinco o más (ej., todos) entre proteína de clara de huevo, proteína de soja, caseína, proteína de cáñamo, proteína de guisante o proteína de arroz integral, o si el péptido está presente, el péptido está presente a menos de: 10 peso (peso) 5% en peso, 1% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso del peso total de componentes proteicos de entidades que no son aminoácidos o componentes totales en la composición (por ejemplo, en forma seca).

En algunas modalidades, la composición comprende una combinación de 3 a 18, 3 a 16, o 3 a 14 entidades de aminoácidos diferentes, ej., la combinación comprende al menos: 42% en peso, 75% en peso, o 90% en peso % del peso total de componentes de entidades de aminoácidos o componentes totales en la composición (por ejemplo, en forma seca).

En algunas modalidades, dipéptidos o sales de los mismos o tripéptidos o sales de los mismos están presentes a menos de: 10 % en peso, 0.5 % en peso, 0.1 % en peso, 0.05 % en peso, 0.01 % en peso, 0.001 % en peso, o menos del peso total de las entidades aminoácidas o los componentes totales en la composición (ej., en forma seca).

En algunas modalidades (por ejemplo, en ciertas composiciones que comprenden SiO₂), el triptófano está ausente en la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 9% en peso, 8% en peso, 7% en peso, 6% en peso, 5% en peso, 4% en peso, 3% en peso, 2% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, por ejemplo, del peso total de la composición (por ejemplo, en forma seca). En algunas modalidades, el triptófano, si está presente, está presente en forma libre. En algunas modalidades, el triptófano, si está presente, está presente en forma de sal. En algunas modalidades, el triptófano, si está presente, puede estar presente en un oligopéptido, polipéptido o proteína, con la condición de que la proteína no sea suero, caseína, lactoalbúmina o cualquier otra proteína usada como suplemento nutricional, alimento médico o producto similar, ya sea presente como proteína intacta o hidrolizado de proteína. En algunas modalidades, la metionina está ausente de la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca). En algunas modalidades, la prolina está ausente en la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en

peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca). En algunas modalidades, una, dos o tres de metionina, prolina o triptófano están ausentes en la composición, o si están presentes, están presentes en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, (por ejemplo, en ciertas composiciones que comprenden un agente humectante) la metionina está ausente de la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca). En algunas modalidades, la prolina está ausente en la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca). En algunas modalidades, uno o dos de metionina o prolina están ausentes en la composición, o si están presentes, están presentes en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, un carbohidrato (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 de dextrosa, maltodextrosa, sacarosa, dextrina, fructosa, galactosa, glucosa, glucógeno, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, miel, inositol, azúcar invertido, lactosa, levulosa, maltosa, melaza, caña de azúcar o xilosa) está ausente de la composición o, si está presente, está presente en menos que: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, una vitamina (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de la vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C o vitamina D) está ausente de la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, uno o ambos nitratos o nitritos están ausentes en la composición, o si están presentes, están presentes en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en

peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, la 4-hidroxiisoleucina está ausente en la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, un probiótico (por ejemplo, un probiótico de *Bacillus*) está ausente de la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, el fenilacetato está ausente en la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, la gelatina (por ejemplo, una cápsula de gelatina) está ausente de la composición, o si está presente, está presente en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

En algunas modalidades, una, dos o tres de S-alil cisteína, S-alilmercaptocisteína o fructosil-arginina están ausentes en la composición, o si están presentes, están presentes en menos de: 10% en peso, 5% en peso, 1% en peso, 0.5% en peso, 0.1% en peso, 0.05% en peso, 0.01% en peso, 0.001% en peso, o menos, ej., del peso total de la composición (en forma seca).

Producción de la Fracción Activa y Composiciones Farmacéuticas

La presente descripción presenta un método para la fabricación o preparación de una composición (ej., una fracción activa) de la invención anterior. Las entidades de aminoácidos usadas para preparar las composiciones se pueden aglomerar, y/o se pueden instantizar para ayudar en la dispersión y/o solubilización.

Las composiciones pueden prepararse usando entidades de aminoácidos de las siguientes fuentes, o pueden usarse otras fuentes: ej., Mezcla Instantánea FUSI-BCAA™ (L-Leucina, L-Isoleucina y L-Valina en una relación de peso 2:1:1), L-leucina instantánea y otros ácidos se

pueden obtener de Ajinomoto Co., Inc. Se pueden utilizar materiales en bruto de entidad de aminoácidos de grado farmacéutico en la fabricación de productos de entidades de aminoácidos farmacéuticos. La materia prima de la entidad de aminoácidos de calidad alimenticia (o suplementario) puede usarse en la fabricación de productos de la entidad de aminoácidos dietarios.

Para producir las composiciones de la presente descripción, se pueden usar los siguientes pasos generales: los materiales de partida (entidades de aminoácidos individuales y excipientes) se pueden mezclar en una unidad de mezclado, seguido por la verificación de la uniformidad de la mezcla y el contenido de la entidad de aminoácidos y el llenado del polvo mezclado en paquetes de barras u otra forma de dosificación unitaria. El contenido de paquetes de barras u otras formas de dosificación unitarias puede dispersarse en agua en el momento de uso para la administración oral.

Las composiciones de suplementos alimenticios y de nutrición médica de la invención estarán en una forma adecuada para administración oral.

Cuando se combinan materias primas, *ej.*, entidades de aminoácidos y/o excipientes de grado farmacéutico, en una composición, contaminantes pueden estar presentes en la composición. Una composición cumple con un estándar para el nivel de contaminación cuando la composición no comprende sustancialmente (*ej.*, comprende menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.15, 0.1, 0.05 0.01 o 0.001% (p/p)) un contaminante. En algunas modalidades, una composición descrita en un método en la presente no comprende un contaminante. Los contaminantes incluyen cualquier sustancia que no esté deliberadamente presente en la composición (por ejemplo, entidades de aminoácidos de grado farmacéutico y excipientes, *ej.*, los componentes de administración oral, pueden estar presentes deliberadamente) o cualquier sustancia que tenga un efecto negativo en un parámetro de calidad del producto de la composición (*ej.*, efectos secundarios en un sujeto, potencia disminuida, estabilidad / vida útil disminuida, decoloración, olor, mal sabor, mala textura / sensación bucal, o aumento de la segregación de componentes de la composición). En algunas modalidades, los contaminantes incluyen uno o más microbios, metales, por ejemplo, metales pesados, disolventes residuales o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el nivel de contaminación, por ejemplo, por uno o más metales, por ejemplo, metales pesados, colina, microbios, disolventes

residuales u otros contaminantes (por ejemplo, contaminantes de materias primas) de cada porción de una composición está por debajo del nivel permitido en alimentos.

En algunas modalidades, una PGDBP de la presente invención puede estar constituida en agua para crear una suspensión acuosa. En algunas modalidades, el volumen de la suspensión acuosa es el volumen administrado a un sujeto, por ejemplo, un sujeto mamífero, por ejemplo, un paciente humano, y contiene una dosis única de PGDBP. En algunas modalidades, el volumen de la suspensión acuosa es el volumen administrado a un sujeto, por ejemplo, un sujeto mamífero, por ejemplo, un paciente humano, durante un período de dosificación único (por ejemplo, en el que un período de dosificación es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24 o 36 horas, o 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas). En algunas modalidades, el volumen de la suspensión acuosa es un volumen descrito aquí.

Excipientes

Las composiciones de aminoácidos de la presente divulgación se pueden componer o formular con uno o más excipientes. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen un saborizante, un aromatizante, un agente regulador del pH, un conservante, un estabilizador, un aglutinante, un agente de compactación, un lubricante, un deslizante, un potenciador de la dispersión, un agente de desintegración, un agente aromatizante, un edulcorante y un agente colorante.

En algunas modalidades, el excipiente comprende un agente regulador del pH. Ejemplos no limitantes de agentes tamponantes adecuados incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio, carbonato de calcio y bicarbonato de calcio.

En algunas modalidades, el excipiente comprende un conservante. Los ejemplos no limitantes de conservantes adecuados incluyen antioxidantes, tales como alfa-tocoferol, ascorbato, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado y antimicrobianos, tales como parabenos, sorbatos, benzoatos y sulfitos, clorobutanol y fenol.

En algunas modalidades, la composición comprende un aglutinante como un excipiente. Ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona, poli (alcoholes vinílicos), alcohol de ácidos grasos C12-C18, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición comprende un lubricante como un excipiente. Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, aceites vegetales hidrogenados, sterotex, monoestearato de polioxietileno, talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y aceite mineral ligero.

En algunas modalidades, la composición comprende un potenciador de la dispersión como un excipiente. Ejemplos no limitantes de dispersantes adecuados incluyen almidón, ácido algínico, polivinilpirrolidonas, goma guar, caolín, goma xantana, bentonita, celulosa de madera purificada, glicolato de almidón sódico, silicato isoamorfo y celulosa microcristalina como tensioactivos emulsionantes de HLB alto.

En algunas modalidades, la composición comprende un desintegrante como un excipiente. En algunas modalidades, el desintegrante es un desintegrante no efervescente. Ejemplos no limitantes de desintegrantes no efervescentes adecuados incluyen almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, celulosa microcristalina, alginatos, glicolato de almidón sódico, gomas tales como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina y tragacanto. En algunas modalidades, el desintegrante es un desintegrante efervescente. Ejemplos no limitantes de desintegrantes efervescentes adecuados incluyen bicarbonato sódico en combinación con ácido cítrico y bicarbonato sódico en combinación con ácido tartárico.

En algunas modalidades, el excipiente comprende un agente aromatizante. Los agentes aromatizantes se pueden elegir entre aceites saborizantes sintéticos y aromáticos aromatizantes; aceites naturales; extractos de plantas, hojas, flores y frutas; y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el agente aromatizante se selecciona a partir de aceites de canela; aceite de gaulteria; aceites de menta; aceite de trébol; aceite de heno; aceite de anís; eucalipto; vainilla; aceite de cítricos tal como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo; y esencias de frutas como manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque.

En algunas modalidades, el excipiente comprende un edulcorante. Ejemplos no limitantes de edulcorantes adecuados incluyen glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y mezclas de los mismos (cuando no se usa como vehículo); sacarina y sus diversas sales tales como la sal de sodio; edulcorantes dipéptidos tales como aspartamo; compuestos de dihidrochalcona, glicirrizina; *Stevia Rebaudiana* (Esteviósido); derivados de

cloro de sacarosa tal como sucralosa; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan los hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, particularmente la sal de potasio (acesulfamo-K) y sodio y sales de calcio de los mismos.

5 En algunas modalidades, la composición comprende un agente colorante. Los ejemplos no limitantes de agentes colorantes adecuados incluyen colores para alimentos, medicamentos y cosméticos (FD&C), colores para medicamentos y cosméticos (D&C) y colores naturales. Los agentes colorantes se pueden utilizar como colorantes o sus lagos correspondientes.

10 Los excipientes particulares pueden incluir uno o más de: ácido cítrico, edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, sucralosa NF micronizada, acesulfamo potásico (por ejemplo, Ace-K)), un potenciador de la dispersión (por ejemplo, goma xantana (por ejemplo, Ticaxan Rapid-3)), aromatizantes (por ejemplo, natillas de vainilla, p. ej., natillas de vainilla # 4306, naranja, p. ej., Nat. Orange WONF # 1326, lima, p. ej., línea 865.0032U, y limón, p. ej., limón 862.2169U), un agente que enmascara el amargor (p. U) y colorantes naturales o artificiales (por ejemplo, FD&C
15 Yellow 6). En la Tabla 15 se muestran ejemplos de contenido de ingredientes para cada paquete de barras.

Tabla 17. Contenido de ingredientes de ejemplo que pueden incluirse en un paquete de barras

INGREDIENTE	CALIDAD	FUNCIÓN	FUENTE; COMENTARIO
Aminoácidos	USP	Ingrediente Farmacéutico Activo (API)	Varias fuentes; Forma no instantánea (escala MFG)
Ácido cítrico	USP	pH, Sabor	
Sucralosa	NF	Dulzura (inicio lento)	
Goma xantana	FCC o NF	Estabilizador / Espesante	
Sabor a natilla de vainilla	GRAS	Sabor/Aroma	Máscara de azufre
Sabor de Naranja	GRAS	1º Sabor	El perfil de cítricos coincide con el pH bajo

Modificador de sabor	GRAS	Enmascaramiento del sabor amargo	Útil a bajo volumen
FD & C Amarillo No.6	FD&C	Color	Coincidir con el perfil de sabor

Producción de preparaciones mezcladas en seco

La presente divulgación está dirigida, en parte, a métodos para mejorar la dispersión de un aminoácido hidrófobo en una suspensión acuosa, comprendiendo el método proporcionar una
5 preparación mezclada en seco que comprende una entidad de aminoácido hidrófobo (y opcionalmente un agente humectante). Para proporcionar, por ejemplo, producir, las preparaciones mezcladas en seco de la presente divulgación, se pueden usar las siguientes etapas generales: se pueden combinar entidades de aminoácidos de grado farmacéutico individuales (y, opcionalmente, uno o más excipientes y/o componentes de administración oral). en una
10 combinación y sujeto a una o más condiciones de combinación (por ejemplo, combinación y mezcla). En algunas modalidades, las condiciones de mezclado continúan hasta que la combinación cumple uno o más estándares de referencia. En algunas modalidades, la PGDBP resultante se divide en una pluralidad de porciones. En algunas modalidades, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones también cumplen con uno o más
15 estándares de referencia, por ejemplo, los estándares de referencia que cumple la PGDBP. En algunas modalidades, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones cumplen uno o más estándares de referencia.

La presente divulgación se dirige, además, en parte, a métodos que comprenden formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y un aceptor de acetilo (por ejemplo,
20 CAR). Para producir las preparaciones mezcladas en seco de la presente divulgación, se pueden usar las siguientes etapas generales: se pueden combinar entidades de aminoácidos de grado farmacéutico individuales (y, opcionalmente, uno o más excipientes y/o componentes de administración oral). en una combinación y sujeto a una o más condiciones de combinación (por
25 ejemplo, combinación y mezcla). En algunas modalidades, las condiciones de mezclado continúan hasta que la combinación cumple uno o más estándares de referencia. En algunas modalidades, la PGDBP resultante se divide en una pluralidad de porciones. En algunas modalidades, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones también cumplen con uno o más estándares de referencia, por ejemplo, los estándares de referencia que

cumple la PGDBP. En algunas modalidades, al menos un porcentaje de las porciones de la pluralidad de porciones cumplen uno o más estándares de referencia.

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

Técnicas de mezclado

Los métodos descritos en el presente documento comprenden etapas de mezcla que combinan y mezclan combinaciones de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico para crear las PGDBP que cumplen con un estándar de referencia. Las condiciones de mezcla usadas por los métodos descritos en este documento pueden utilizar cualquier mecanismo de mezcla conocido o combinación de mecanismos de mezcla. Los mecanismos de mezcla incluyen convección, difusión y cizallamiento. La mezcla convectiva utiliza un movimiento grueso de partículas, *ej.*, mediante una rotación suave dentro de una batidora/mezcladora. La difusión es la mezcla pasiva y lenta de las partículas. La mezcla por cizallamiento empuja parte de una combinación de partículas en una dirección y otra parte de la combinación de partículas en otra dirección a lo largo del mismo plano paralelo. Las condiciones de mezcla utilizadas por los métodos descritos en este documento pueden comprender además el uso de granuladores u otro equipo para modificar el tamaño y/o la forma de las partículas de los componentes de combinación (*ej.*, entidades de aminoácidos de grado farmacéutico). En algunas modalidades, una condición de mezcla comprende invertir y/o agitar un recipiente que comprende la preparación mezclada en seco o un subconjunto de ingredientes de la misma.

En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla convectiva. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla por difusión. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla por cizallamiento. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla convectiva o por difusión. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla convectiva o por cizallamiento. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla por difusión o cizallamiento. En algunas modalidades, la mezcla o la condición de mezcla empleada por un método divulgado en el presente documento comprende una mezcla convectiva, una mezcla por difusión y una mezcla por cizallamiento.

Las condiciones de mezcla utilizadas por los métodos descritos en este documento pueden utilizar cualquier equipo de mezcla o de combinación conocido; el equipo de mezcla o combinación puede funcionar con base en uno o más mecanismos de mezcla. Existen cuatro tipos principales de equipo de mezcla o combinación: convectivo, tolvas (es decir, gravimétrico), volteadores y fluidización. En algunas modalidades, una condición de mezcla o etapa de mezcla de un método descrito en el presente documento puede utilizar uno o más (*ej.*, 1, 2, 3 o 4) tipos de mezcla o equipo de mezcla. En algunas modalidades, las preparaciones mezcladas en seco (*ej.*, las PGDBP) se preparan por lotes. En algunas modalidades, las preparaciones mezcladas en seco (*ej.*, las PGDBP) se preparan de forma continua, *ej.*, al recolectar la preparación mezclada/combinada sin interrumpir la mezcla o combinación.

Las etapas de mezcla o combinación de los métodos descritos en este documento tienen una duración suficiente para producir una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, que cumple con un estándar de referencia. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla es de al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 90, 105 o 120 minutos. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla no es más de 180, 165, 150, 135, 120, 105, 90, 75, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25 o 20 minutos. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla es 20-90, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-90, 30-60, 30-50,

30-40, 40-90, 40-60, 40-50, 50-90, 50-60 o 60-90 minutos. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla es de 20-40 minutos, *ej.*, 20 minutos, 30 minutos o 40 minutos. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla es suficiente para que la mezcla y la combinación no introduzcan la heterogeneidad en la combinación o en la preparación mezclada en seco, *ej.*, por sobremezcla. En algunas modalidades, la duración de la condición de mezcla se determina al evaluar si se ha cumplido un estándar de referencia. Por ejemplo, la condición de mezcla puede continuar hasta que una evaluación muestre que se ha cumplido con el estándar de referencia. En algunas modalidades en donde el estándar de referencia es la uniformidad de la composición, *ej.*, la uniformidad de la mezcla, evaluar si se ha cumplido un estándar de referencia o no comprende usar espectroscopía del infrarrojo cercano (NIR). En una modalidad, la condición de mezcla se mantiene hasta que el espectro NIR observado muestra que se ha cumplido un estándar de uniformidad de la composición, *ej.*, uniformidad de la mezcla.

En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden etapas de mezcla que combinan y mezclan combinaciones de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico para crear las PGDBP, en donde las etapas de combinación ocurren a temperatura ambiente, *ej.*, entre 15 y 35 °C, *ej.*, entre 20 y 30 °C, *ej.*, a aproximadamente 25 °C. En algunas modalidades, las etapas de mezcla se producen a una temperatura inferior a 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 °C (y opcionalmente, a una temperatura de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 °C). En algunas modalidades, las etapas de mezcla se producen a una temperatura de aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 °C.

En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden las etapas de mezcla que combinan y mezclan combinaciones de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico para crear las PGDBP, en donde las etapas de mezcla comprenden el uso de una velocidad de rotación de la batidora o batidora (*ej.*, velocidad de rotación del rotor de la batidora o mezcladora) de menos de 10,000, 9,000, 8,000, 7,000, 6,000, 5,000, 4,000, 3,000, 2,000, 1,000, 500, 250, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 rotaciones por minuto (rpm) (y opcionalmente, al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 rpm). En algunas modalidades, las etapas de mezcla comprenden el uso de una velocidad de rotación de la mezcladora o batidora (*ej.*, una velocidad de rotación del rotor de la batidora o mezcladora) de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 rpm. En algunas modalidades, los pasos de mezcla comprenden

el uso de una velocidad de rotación de la batidora o mezcladora (*ej.*, una velocidad de rotación del rotor de la batidora o mezcladora) de entre 5-50, 5-45, 5-40, 5-35, 5-30, 5 -25, 5-20, 5-15, 5-10, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, 15-50 , 15-45, 15-40, 15-35, 15-30, 15-25, 15-20, 20-50, 20-45, 20-40, 20-35, 20-30, 20-25, 25 -50, 25-45, 25-40, 25-35, 25-30, 30-50, 30-45, 30-40, 30-35, 35-50, 35-45, 35-40, 40-50 , 40-45 o 45-50 rpm.

En algunas modalidades, el método comprende además la compactación con rodillo y/o granulación húmeda. En algunas modalidades, el método comprende además el llenado automatizado, *ej.*, que incorpora la mezcla directa, compactación con rodillo o granulación húmeda.

La segregación de diferentes especies de partículas en una combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP) durante la mezcla o combinación, división de porciones o procesamiento aguas abajo es una barrera para cumplir y mantener los estándares de referencia, *ej.*, un estándar de uniformidad de la composición. Cualquier mezcla de dos o más tipos de partículas puede ser vulnerable a la segregación. La segregación puede ocurrir por uno o más de varios mecanismos, incluidos el tamizado, la fluidización y el pulverizado (*ej.*, véase Purutyan, H y Carson, J.W. Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems. Jenike & Johnson, CSC Publishing, Powder and Bulk Engineering, 2013).

Muestreo y medición

Los métodos descritos en este documento para fabricar una preparación mezclada en seco, *ej.*, una PGDBP, que cumple con un estándar de referencia, pueden comprender además evaluar si se ha cumplido con el estándar de referencia o no. En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden adquirir un valor, *ej.*, para la cantidad de una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico, de uno o más puntos de muestreo en una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP. Un punto de muestreo es una ubicación, *ej.*, definida espacial y temporalmente, dentro de una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP. En algunas modalidades, para adquirir un valor, se puede acceder a un punto de muestreo. El acceso a un punto de muestreo puede comprender el uso de una técnica de diagnóstico sobre la preparación mezclada en seco del punto de muestreo. En algunas modalidades, acceder, *ej.*, mediante el uso de una técnica de diagnóstico, comprende detener o pausar la mezcla o la condición de mezcla o combinación para acceder al punto de muestreo. En algunas modalidades, acceder, *ej.*, mediante

el uso de una técnica de diagnóstico, no comprende detener o pausar la mezcla o la condición de mezcla o combinación para acceder al punto de muestreo. Los puntos de muestreo pueden designarse y/o accederse mediante métodos conocidos en la técnica.

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

20 En algunas modalidades, las muestras adquiridas de un punto de muestreo de una combinación o preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) o porciones de una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) pueden analizarse mediante el uso de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, también conocida como cromatografía líquida a presión alta) para adquirir un valor (*ej.*, para la cantidad de una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico).

25 En algunas modalidades, las muestras adquiridas de un punto de muestreo de una combinación o preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) o porciones de una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) pueden analizarse mediante el uso de la espectrometría de masas de cromatografía líquida (LC-MS). En algunas modalidades, LC-MS se usa para determinar la identidad y/o cantidades de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico presentes en un
30 punto de muestreo o en una porción. En algunas modalidades, LC-MS se usa para determinar si una preparación mezclada en seco cumple un estándar de uniformidad de la composición, *ej.*, la

uniformidad de la porción o de la mezcla. En algunas modalidades, los métodos comprenden, además, en respuesta a la(s) cantidad(es) de entidades de aminoácidos de grado farmacéutico presentes, seleccionar y/o ejecutar un paso, *ej.*, seleccionar y usar una técnica de mezcla o combinación o condición de mezcla o finalizar la mezcla, combinación, o una condición de mezcla.

Estándares de referencia

Los métodos descritos en este documento producen preparaciones mezcladas en seco, *ej.*, las PGDBP, que cumplen uno o más estándares de referencia. Un estándar de referencia, como se usa en este documento, significa: un estándar utilizado o establecido por:

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

(2) la industria farmacéutica o agencias o entidades (*ej.*, agencias o entidades gubernamentales o comerciales) que regulan la industria farmacéutica, para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto estén dentro de los intervalos aceptables para un medicamento, composición farmacéutica, tratamiento u otro tratamiento. Un parámetro de calidad del producto puede ser cualquier parámetro regulado por la fabricación, la industria farmacéutica o por agencias o entidades, por ejemplo, agencias gubernamentales o comerciales o entidades, que incluyen, pero no se limitan a la composición; uniformidad de la composición; dosificación; uniformidad de dosificación; presencia, ausencia y/o nivel de contaminantes o impurezas; y nivel de esterilidad (*ej.*, presencia, ausencia y/o nivel de microbios). Agencias reguladoras gubernamentales de ejemplo incluyen: Administración Federal de Medicamentos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), SwissMedic, Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA), o la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA), Health Canada y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA). Un parámetro de calidad del producto también puede ser un parámetro especificado por una farmacopea o formulario nacional o regional, incluida la Farmacopea de EE. UU. (USP), la Farmacopea británica (BP), el Formulario nacional (NF), la Farmacopea europea (EP), la Farmacopea japonesa (JP), o el

Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).

Uno o más estándares de referencia puede ser un estándar usado o promulgado por la industria farmacéutica o por agencias o entidades, *ej.*, agencias gubernamentales o comerciales o entidades, que regulan la industria farmacéutica para asegurar que uno o más parámetros de calidad del producto estén dentro de los rangos aceptables para una medicina, composición farmacéutica, tratamiento u otra terapéutica. Uno o más de los estándares de referencia pueden ser un estándar usado o establecido por un fabricante de una combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP), *ej.*, un fabricante que tenga la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP, para garantizar uno o más parámetros de calidad del producto están dentro de los intervalos aceptables para un suplemento, nutracéutico, medicamento, composición farmacéutica, tratamiento u otro tratamiento. Un parámetro de calidad del producto puede ser cualquier parámetro regulado por la fabricación, o mediante la industria farmacéutica o por agencias o entidades, por ejemplo, agencias gubernamentales o comerciales o entidades, que incluyen pero no se limitan a la composición; uniformidad de la composición; dosificación; uniformidad de dosificación; presencia, ausencia y/o nivel de contaminantes o impurezas; nivel de esterilidad (*ej.*, presencia, ausencia y/o nivel de microbios), color, o morfología de partículas (*ej.*, tamaño o forma).

En algunas modalidades, un estándar de referencia comprende un estándar de estabilidad. En algunas modalidades, un estándar de estabilidad comprende la concentración de una entidad de aminoácidos, *ej.*, NAC o un aceptor de acetilo (*ej.*, CAR), (o una pluralidad de entidades de aminoácidos, *ej.*, Fracción Activa) que varía en menos de una cantidad umbral durante un período de tiempo y en determinadas condiciones. En algunas modalidades, un estándar de estabilidad comprende el nivel de una entidad de aminoácidos, *ej.*, NAC o un aceptor de acetilo (*ej.*, CAR), (o una pluralidad de entidades de aminoácidos, *ej.*, Fracción Activa) que permanece en 90-110 % de su valor original (*ej.*, en el momento 0) durante un período de tiempo y en condiciones seleccionadas. En algunas modalidades, se evalúa un estándar de estabilidad al proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y aceptor de acetilo (*ej.*, CAR); incubar la preparación mezclada en seco durante un período de tiempo en condiciones seleccionadas; y comparar la relación de la concentración de NAC y aceptor de acetilo (*ej.*, CAR) después de la incubación con la relación de la concentración de NAC y el aceptor de

acetilo (*ej.*, CAR) antes de la incubación. En algunas modalidades, el período de tiempo es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses. En algunas modalidades, las condiciones seleccionadas comprenden 25 °C y 60 % de humedad relativa, 40 °C y 75 % de humedad relativa, o 60 °C y 75 % de humedad relativa. En algunas modalidades, las condiciones seleccionadas comprenden 25 °C y 60 % de humedad relativa o 40 °C y 75 % de humedad relativa. La determinación de la concentración de una entidad de aminoácidos puede comprender cualquier técnica descrita en este documento, *ej.*, NIR, LC/MS y/o HPLC.

Uniformidad de la composición

En algunas modalidades, el estándar de referencia es la uniformidad de la composición. La uniformidad de la composición, en general, es un estándar de homogeneidad. La uniformidad de la composición se puede clasificar en dos tipos de uniformidad diferentes pero relacionados: uniformidad de la mezcla y uniformidad de la porción (la uniformidad de la porción se usa indistintamente con la uniformidad del contenido y la uniformidad de la posología este documento). La uniformidad de la composición puede comprender uno o ambos tipos dependiendo del uso y contexto. La uniformidad de la composición puede comprender un estándar de la homogeneidad de una combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP) con respecto a uno o una pluralidad de componentes. En algunas modalidades, una combinación que cumple un estándar de uniformidad de la composición lo hace con respecto a uno, dos, tres, cuatro o más (*ej.*, todos) componentes (*ej.*, entidades de aminoácidos de grado farmacéutico).

Uniformidad de la mezcla

La uniformidad de la mezcla se refiere al nivel de homogeneidad de la distribución de los componentes en una combinación, *ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la composición, *ej.*, uniformidad de la mezcla, cuando la cantidad de un componente (*ej.*, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP) difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g del punto de muestreo). Las cantidades pueden ser

valores arbitrarios, como en el caso de comparar valores de absorbancia con valores de absorbancia o en comparaciones estadísticas de curvas, por ejemplo, de espectros. En algunas modalidades, adquirir un valor para la uniformidad de la mezcla comprende evaluar un estándar de uniformidad de la composición, *ej.*, la uniformidad de la mezcla, adquiriendo un valor para la cantidad de un componente en un primer punto de muestreo en la combinación y comparándolo con el valor de referencia.

En algunas modalidades, el NIR se usa para determinar si la cantidad de un componente (*ej.*, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP) difiere en no más de una cantidad predeterminada de un segundo muestreo u otro muestreo. Usando el NIR, el espectro del infrarrojo cercano para un punto de muestreo se puede adquirir y comparar con el espectro del infrarrojo cercano para un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un tercero, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) o al espectro del infrarrojo cercano para una muestra que se sabe cumple con un estándar de referencia, *ej.*, un estándar de uniformidad de composición, *ej.*, uniformidad de mezcla. Si la comparación muestra que los espectros son lo suficientemente similares entre sí, se cumple un estándar de uniformidad de mezcla. La similitud de los espectros del NIR se puede evaluar al comparar el índice de conformidad de los puntos de muestreo. El índice de conformidad es un valor generado por los espectros del NIR obtenidos, y los ejemplos de índices de conformidad descritos no son una lista exhaustiva de todos los índices de conformidad posibles. El índice de conformidad puede ser la absorbancia a una longitud de onda particular o longitudes de onda en el intervalo del infrarrojo cercano. El índice de conformidad puede ser la desviación estándar de la absorbancia promedio a una longitud de onda particular o longitudes de onda en el intervalo del infrarrojo cercano en una pluralidad de puntos de muestreo. La característica clave del índice de conformidad, cualquiera que sea el valor que se seleccione, es que los índices de conformidad de los puntos de muestreo a los que se accede convergen (en el caso de la absorbancia a una longitud de onda particular) o se reducen (en el caso de la desviación estándar) a medida que aumenta el tiempo de mezcla/combinación. Por ejemplo, el índice de conformidad puede seleccionarse para que sea una longitud de onda de X nm en el intervalo del infrarrojo cercano. La absorbancia a X nm se medirá en una pluralidad de puntos de muestreo en puntos de tiempo durante la mezcla. A

medida que continúa la mezcla, la absorbancia a X nm en cada punto de muestreo se volverá más similar entre sí.

En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en un segundo o otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) en la combinación (*ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP). El segundo punto de muestreo o el otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) puede ser una ubicación espacial diferente en la combinación.

por ejemplo, las muestras se pueden recolectar de un conjunto de ubicaciones espaciales predeterminadas y dispersas, *ej.*, un plan de muestreo estratificado con sitios predeterminados para muestrear, *ej.*, para obtener muestras que representan una variedad de ubicaciones en la batidora o mezclador.

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

En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la composición, *ej.*, la uniformidad de mezcla, cuando la cantidad del componente en un primer punto de muestreo difiere del valor de referencia, *ej.*, la cantidad del componente en un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) en menos de o igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 %, *ej.*, 10 %. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en un primer muestreo difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente en un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo). En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en un primer muestreo difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en la combinación (*ej.*,

preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP). En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la composición cuando la cantidad de un componente en el punto de muestreo más reciente difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en el siguiente punto de muestreo más reciente. Los valores de la cantidad de un componente presente en un punto de muestreo pueden comprender los espectros NIR. Las comparaciones de valores para la cantidad de un componente presente en un primer, segundo u otro punto de muestreo pueden comprender la comparación de los espectros NIR, *ej.*, superponer los espectros NIR o comparar los índices de conformidad del primer, segundo u otros puntos de muestreo. La uniformidad de la mezcla se puede alcanzar cuando los espectros NIR, *ej.*, índices de conformidad, alcanzan un umbral de similitud o superposición.

Uniformidad de las porciones

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

En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en una segunda porción. En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad o cantidades del componente en una pluralidad de porciones, *ej.*, una pluralidad de porciones de prueba (*ej.*, la primera porción se compara con una pluralidad de porciones de prueba). En una modalidad, el valor de referencia es la cantidad promedio o mediana del componente en la pluralidad de las porciones de prueba.

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

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

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

En algunas modalidades, las porciones de la preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) pueden ser paquetes de barras u otras formas farmacéuticas unitarias.

Uniformidad de la suspensión

5 En algunas modalidades, una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) o una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco cumple con un estándar de referencia. En algunas modalidades, el estándar de referencia es la uniformidad de la suspensión. La uniformidad de la suspensión, en general, es un estándar de homogeneidad en una suspensión acuosa (*ej.*, un estándar de homogeneidad de una preparación mezclada en seco en una
10 suspensión acuosa). La uniformidad de la suspensión puede comprender un estándar de la homogeneidad de una suspensión acuosa, *ej.*, que comprende una preparación mezclada en seco y agua, con respecto a uno o una pluralidad de componentes. En algunas modalidades, una suspensión acuosa que cumple un estándar de uniformidad de la suspensión lo hace con respecto a uno, dos, tres, cuatro u otros (*ej.*, todos) componentes (*ej.*, entidades de aminoácidos de grado
15 farmacéutico), *ej.*, de una preparación mezclada en seco.

Sin desear estar ligado a la teoría, ciertos componentes de una preparación mezclada en seco pueden no solubilizarse o dispersarse completamente al combinarse con agua, y puede ser deseable una dispersión más eficiente y/o completa de los componentes de una preparación mezclada en seco constituida en una suspensión acuosa debido a que mejora las características de
20 la suspensión acuosa (*ej.*, sabor, sensación bucal y/o administración de la dosis). Una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) o suspensión acuosa que comprende la misma que cumple con un estándar de uniformidad de la suspensión puede exhibir una dispersión mejorada de los componentes de la preparación mezclada en seco y, en consecuencia, puede tener mejor sabor, sensación bucal y/o administración de dosis.

25 La uniformidad de la suspensión, en parte, se refiere al nivel de homogeneidad de la distribución de uno o más componentes en una suspensión acuosa, *ej.*, una suspensión acuosa que comprende una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP y agua. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente (por ejemplo, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer punto de
30 muestreo en la suspensión acuosa difiere en no más de una cantidad predeterminada de un valor de referencia. Las cantidades pueden ser absolutas, por ejemplo, gramos, o relativas, por

ejemplo, peso/peso (por ejemplo, X g del componente en Y g del punto de muestreo). Las cantidades pueden ser valores arbitrarios, como en el caso de comparar valores de absorbancia con valores de absorbancia o en comparaciones estadísticas de curvas, por ejemplo, de espectros. En algunas modalidades, adquirir un valor para la uniformidad de la suspensión comprende

5 evaluar un estándar de uniformidad de la suspensión adquiriendo un valor para la cantidad de un componente en un primer punto de muestreo en la combinación y comparándolo con el valor de referencia.

En algunas modalidades, HPLC-UV, UPLC-UV, HPLC-UV etiquetado con OPA, Accqtag HPLC-UV y/o LC/MS pueden usarse para determinar si la cantidad de un componente

10 (*ej.*, una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer punto de muestreo en la suspensión acuosa difiere en no más de una cantidad predeterminada de un segundo muestreo u otro. Mediante el uso de una de tales técnicas, las identidades y/o concentraciones de uno o más componentes presentes en un punto de muestreo se pueden adquirir y comparar con identidades y/o concentraciones de uno o más componentes en un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un

15 tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) o a las identidades y/o concentraciones de uno u otros componentes en una muestra que se sabe que cumple con un estándar de referencia, *ej.*, un estándar de uniformidad de la suspensión. Si la comparación muestra que las identidades y/o concentraciones de uno o más componentes son lo suficientemente similares entre sí, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión.

20 Alternativamente, si la comparación muestra que las identidades y/o concentraciones de uno u otros componentes son lo suficientemente similares a un valor de referencia (*ej.*, la concentración esperada del componente en una suspensión acuosa (*ej.*, de ese volumen de líquido y la cantidad total de ese componente) que cumple con un estándar de uniformidad de suspensión). En algunas modalidades, si la concentración de un componente está dentro del 90-110 % de la concentración

25 de un componente en el segundo u otro punto de muestreo o del valor de referencia (*ej.*, la cantidad promedio de ese componente que se espera que esté presente en la suspensión) entonces la suspensión acuosa cumple un estándar de uniformidad de la suspensión (*ej.*, con respecto a ese componente).

En algunas modalidades, el valor de referencia es la cantidad del componente en un

30 segundo o otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) en la suspensión acuosa. El segundo punto de muestreo u

otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) puede ser una ubicación espacial diferente en la suspensión acuosa, por ejemplo, las muestras se pueden recolectar a partir de un conjunto de ubicaciones espaciales predeterminadas y dispersas, *ej.*, un plan de muestreo estratificado con sitios predeterminados para muestrear, *ej.*, para obtener muestras que representan una variedad de ubicaciones en el recipiente, batidora o mezclador.

En algunas modalidades, el segundo punto de muestreo es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más minutos después del primer punto de muestreo. En algunas modalidades, se toman múltiples puntos de muestreo separados en puntos de tiempo a lo largo del proceso de reconstituir una preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) en una suspensión acuosa. En algunas modalidades, los puntos de muestreo están separados en puntos de tiempo a intervalos durante todo el proceso de constitución de la preparación mezclada en seco (*ej.*, PGDBP) en una suspensión acuosa, *ej.*, cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos. En algunas modalidades, los múltiples puntos de muestreo se comparan entre sí (*ej.*, los puntos de muestreo más recientes se comparan entre sí).

En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad del componente en un primer punto de muestreo difiere del valor de referencia, *ej.*, la cantidad del componente en un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo) en menos de o igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 %, *ej.*, 10 %. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente en un primer muestreo difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente en un segundo u otro punto de muestreo (*ej.*, un tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno y/o décimo punto de muestreo). En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente en una primera muestra difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en la suspensión acuosa (*ej.*, presente en la preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, comprendida en la suspensión acuosa). En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente en el punto de muestreo más reciente difiere en no más del 10 % de la cantidad del componente presente en el siguiente punto de muestreo más reciente. Los valores para la cantidad de un componente presente en un punto de muestreo pueden comprender datos de LC/MS y/o HPLC o concentraciones o identidades

obtenidos a partir de las mismas. Las comparaciones de valores para la cantidad de un componente presente en un primer, segundo u otro punto de muestreo pueden comprender la comparación de datos de LC/MS y/o HPLC. La uniformidad de la suspensión se puede lograr cuando los datos de LC/MS y/o HPLC muestran una similitud en los valores de concentración (ej., uniformidad de la unidad farmacéutica). Adicional o alternativamente, la uniformidad de la suspensión se puede lograr al utilizar las técnicas basadas en la intensidad de la luz dispersada cuando la intensidad de la dispersión a una longitud de onda específica (ej., a 600 nm) no cambia a lo largo del tiempo.

La uniformidad de la suspensión, en parte, también puede referirse al nivel de homogeneidad de la distribución de uno o más componentes en una suspensión acuosa a lo largo del tiempo, ej., flotación o sedimentación. Sin desear estar ligado a la teoría, después de reconstituir o reconstituir una preparación mezclada en seco en una suspensión acuosa, un componente de la suspensión acuosa (ej., una entidad de aminoácidos hidrófobos) puede flotar hacia la superficie con el tiempo o permanecer en la superficie incluso después de una agitación vigorosa. La inclusión de un agente humectante en una suspensión acuosa o una preparación mezclada en seco para su uso en una suspensión acuosa puede estabilizar un componente en una suspensión acuosa, ej., disminuir la tasa a la que el componente flota hacia la superficie de la suspensión. En algunas modalidades, se cumple un estándar de uniformidad de la suspensión cuando la cantidad de un componente (ej., una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico) en un primer momento de muestreo en la suspensión acuosa difiere en no más de una cantidad predeterminada de la cantidad del componente en un segundo punto de tiempo de muestreo posterior, ej., en donde la cantidad predeterminada es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 % de la concentración del componente presente en el primer punto de muestreo en hora. En algunas modalidades, el primer momento de muestreo y el segundo momento de muestreo son al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 45 o 60 segundos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos de diferencia. En algunas modalidades, una suspensión acuosa o una preparación mezclada en seco para su uso, producida o modificada por un método descrito en este documento cumple con un estándar de uniformidad de suspensión con respecto a la sedimentación cuando el primer momento de muestreo y el segundo momento de muestreo son al menos cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 45 o 60 segundos, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos de diferencia.

Nivel de contaminación

En algunas modalidades, el estándar de referencia es el nivel de contaminación. Cuando se combinan materias primas, *ej.*, entidades de aminoácidos y/o excipientes de grado farmacéutico, en una combinación, *ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, pueden estar presentes contaminantes en la combinación. Una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, cumple con un estándar para el nivel de contaminación cuando la combinación no comprende sustancialmente (*ej.*, comprende menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.15, 0.1, 0.05, 0.01, o 0.001 % (p/p) de) un contaminante. En algunas modalidades, una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, comprende menos del 0.15 % (p/p) de un contaminante. En algunas modalidades, una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, comprende un nivel más bajo de un contaminante que el nivel permisible en los alimentos (*ej.*, según lo definido por las organizaciones reguladoras apropiadas conocidas en la técnica). En algunas modalidades, una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, descrita en un método en el presente documento no comprende un contaminante. Los contaminantes incluyen cualquier sustancia que no esté presente deliberadamente en la combinación, *ej.*, preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, (por ejemplo, están presentes deliberadamente entidades de aminoácidos y excipientes de grado farmacéutico, *ej.*, componentes de administración oral) o cualquier sustancia que tenga un efecto negativo no intencionado sobre un parámetro de calidad del producto de la PGDBP o una pluralidad de porciones de la PGDBP (*ej.*, efectos secundarios en un sujeto, disminución de la potencia, disminución de la estabilidad / vida útil, decoloración, mal olor, mal sabor, mala textura / sensación bucal, o aumento de la segregación de componentes de la PGDBP). En algunas modalidades, los contaminantes incluyen microbios, endotoxinas, metales (*ej.*, metales pesados), disolventes residuales, impurezas de materias primas, extraíbles y/o lixiviables. En algunas modalidades, una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, comprende un nivel de contaminante (*ej.*, no comprende sustancialmente un contaminante) que cumple con un estándar de referencia, *ej.*, un estándar promulgado por una agencia conocida por los expertos en la técnica o descritos en este documento. En algunas modalidades, una combinación, *ej.*, una preparación mezclada en seco, *ej.*, PGDBP, comprende un nivel de contaminante (*ej.*, no

comprende sustancialmente un contaminante) que cumple con un estándar del ICH, ej., el ICH Q3A Impurezas en nuevas sustancias farmacéuticas

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en un punto de muestreo en una o ambas combinaciones o la PGDBP. En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en cada uno de una pluralidad de puntos en uno o ambos de la combinación o la PGDBP, o en una porción de prueba (*ej.*, de la combinación o PGDBP). En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden además adquirir un valor para el nivel de un contaminante en una porción, por ejemplo, una porción de prueba, de la pluralidad de porciones. En algunas modalidades, en respuesta al valor para el nivel del contaminante, *ej.*, y al determinar que se cumple un estándar para el nivel de contaminación, los métodos descritos en este documento comprenden además seleccionar y ejecutar un paso de procesamiento posterior, *ej.*, dividir la PGDBP en porciones (*ej.*, porcionado) y acabado de relleno (*ej.*, formulación (*ej.*, con excipientes), empaquetado y etiquetado) y distribución. En algunas modalidades, en respuesta al valor del nivel del contaminante, por ejemplo, y determinando que no se cumple un estándar para el nivel de contaminación, los métodos descritos en este documento comprenden además seleccionar y ejecutar un paso de procesamiento aguas abajo diferente, por ejemplo, purificación y/o eliminación del contaminante o eliminación de la porción, pluralidad de porciones o PGDBP.

Composiciones dietaria |

La composición (*ej.*, Fracción Activa) que incluye entidades de aminoácidos se puede formular y usar como una composición dietaria, *ej.*, elegida entre un alimento médico, un alimento funcional o un suplemento. En tal modalidad, las materias primas y el producto final deberían cumplir los estándares de un producto alimenticio. En algunas modalidades, la composición dietaria es para usar en un método, que comprende administrar la composición a un sujeto.

En algunas modalidades, la composición dietética se elige entre un alimento médico, un alimento funcional o un suplemento. En algunas modalidades, la composición está en la forma de un suplemento nutricional, una formulación dietética, un alimento funcional, un alimento médico, un alimento o una bebida que comprende una composición descrita en este documento.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden la fracción activa descritos en este documento se usan de formas no terapéuticas, como para proporcionar nutrición, mantener la salud o mejorar el aspecto cosmético en sujetos sanos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el uso de las composiciones descritas en el presente documento como suplementos dietéticos o como alimento.

EJEMPLOS

Los Ejemplos a continuación se exponen para ayudar en la comprensión de las invenciones pero no se pretende, y no se deben interpretar para, limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplo 1. Ensayo de agentes humectantes en suspensiones acuosas de una preparación de mezcla en seco de ejemplo 1

Este ejemplo describe la evaluación de la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas que comprenden la preparación 1 mezclada en seco de ejemplo (que comprende una fracción activa) usando varios agentes humectantes, determinando si un agente humectante mejora la dispersión de aminoácidos hidrófobos, por ejemplo, la uniformidad de la suspensión y/o formación de espuma. Primero, las entidades de aminoácidos y los componentes adicionales enumerados en la **Tabla 18** (columnas 1-3) se mezclaron en una sola dosis de la preparación 1 mezclada en seco de ejemplo. Las dosis de control se constituyeron en 30 mL (1 onza) de agua para crear una suspensión acuosa sin agente humectante, mientras que las dosis de prueba de la preparación mezclada en seco tenían lecitina (Alcolec 40P) incluida en la preparación mezclada en seco o poloxámero 331 incluido en el agua utilizada para reconstituir la suspensión acuosa. La suspensión acuosa se agitó constantemente durante al menos 30 segundos. Como se puede ver en la **FIGS. 1A-1C**, se tomaron fotografías para comparación, inmediatamente después de la agitación de 30 segundos, 5 minutos de reposo después de la agitación, después de la resuspensión realizada a los 5 minutos de reposo después de la agitación, 5 minutos de reposo después de la resuspensión, 1 hora de reposo después de la agitación, y/o después de la resuspensión realizada 1 hora de reposo después de la agitación, para determinar a simple vista, si la suspensión acuosa había alcanzado un estándar de uniformidad de la suspensión y/o hasta que grado la formación de espuma (la capa de espuma) se había resuelto.

Como se muestra en la **FIG. 1A**, la suspensión acuosa de control que no contenía agente humectante adicional no mostró una mezcla uniforme y también condujo a la formación de espuma que atrapa los aminoácidos hidrófobos y evita que se dispersen uniformemente en el líquido. La inclusión de agentes humectantes, lecitina (Alcolec 40P) (**FIG. 1B**) o poloxámero 331 (**FIG. 1C**), dispersión de entidad de aminoácidos extremadamente mejorada en comparación con el control (sin agente humectante), *ej.*, como se ve por la capa de espuma más pequeña y una disminución más rápida en la capa de espuma y poco o ningún aminoácido hidrófobo flotante en la capa de espuma.

Se preparó una dosis singular de la preparación 1 mezclada en seco de ejemplo que contenía cantidades crecientes del agente humectante lecitina (Lipoid 20S), en el rango de 0, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 60 mg, como se resume en la **Tabla 18** (columna 4). y se añadió a una onza de agua. Las fotografías después de la agitación inicial de 30 segundos, 5 minutos de reposo después de la agitación inicial, inmediatamente después de la resuspensión y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (**FIG. 1D**). Como se muestra en la **FIG. 1D**, la Lecitina (Lipoid 20S) fue capaz de aumentar la dispersión de la entidad de aminoácidos a las diversas concentraciones investigadas, dando como resultado una suspensión relativamente uniforme después de 5 minutos de reposo después de agitar. El aumento de la concentración de agente humectante mejoró la dispersión y redujo el tamaño de la capa de espuma y el tiempo que tardó la capa de espuma en disminuir de tamaño y redujo en gran medida los aminoácidos hidrófobos atrapados en la capa de espuma en la superficie.

Se investigó la capacidad de la lecitina (Alcolec 40P) para mejorar la dispersión de entidades de aminoácidos de una sola dosis de la preparación 1 mezclada en seco de ejemplo en suspensiones acuosas de diferentes volúmenes (**FIG. 1E**). Se mezcló una dosis única de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con 60 mg de lecitina (Alcolec 40P) y luego se añadió a 2, 1, 0.5 o 0.33 onzas de agua. La dispersión se evaluó visualmente inmediatamente después de 30 segundos de agitación, después de 6 minutos hora de reposo después de agitar y 5 minutos hora de reposo después de la resuspensión. Como se muestra en la **FIG. 1E**, la constitución de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con el agente humectante en volúmenes inferiores a una onza también condujo a una dispersión mejorada (por ejemplo, menor formación de espuma y menor cantidad de aminoácidos hidrófobos atrapados en la espuma) con respecto a las suspensiones que contienen agentes no humectantes. Para replicar la

dosificación, se decantó la suspensión acuosa de una onza que comprendía la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo y 60 mg de lecitina (Alcolec 40P) o las suspensiones acuosas de una y dos onzas de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo sin un agente humectante, y la cantidad del material no disperso que quedaba en el interior del tubo se utilizó como medida de la eficacia de la dispersión y el suministro de entidades de aminoácidos (ej., Fracción Activa). Cuanto menos material no disperso quede en el lateral del tubo, mejor será la dispersión y, por tanto mayor será la dosis de la preparación mezclada en seco administrada a un sujeto hipotético. Como se muestra en la **FIG. 1F**, la suspensión acuosa que incluye lecitina (Alcolec 40P) como agente humectante mejoró enormemente la dispersión en comparación con los controles sin agentes humectantes. Esto se evidencia por la muy poca cantidad de material no disperso en los lados del tubo después de la decantación.

Estos datos indican que el agente humectante, por ejemplo, lecitina (Alcolec 40P), poloxámero 331 y lecitina (Lipoid 20S), mejora la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo, y esto cuando se incluye en dichas suspensiones acuosas. puede permitir una dispersión mejorada de entidades de aminoácidos hidrófobos y en consecuencia una administración de dosis mejorada a un sujeto.

Tabla 18. Componentes de la preparación mezclada en seco 1 de ejemplo con diferentes agentes humectantes (lecitina (Alcolec 40P), poloxámero 331 y lecitina (Lipoid 20S)) investigados para mejorar la dispersión

Control (sin agente humectante)		Lecitina (Alcolec 40P)		Poloxámero 331		Lecitina (lipoide 20S)	
Material	g / dosis	Material	g / dosis	Material	g / dosis	Material	g / dosis
L-Leucina	0,889	L-Leucina	0,889	L-Leucina	0,889	L-Leucina	0,889
L-Isoleucina	0,444	L-Isoleucina	0,444	L-Isoleucina	0,444	L-Isoleucina	0,444
L-valina	0,889	L-valina	0,889	L-valina	0,889	L-valina	0,889
Acetato de L-Lisina	0,470	Acetato de L-Lisina	0,470	Acetato de L-Lisina	0,470	L-Lisina HCl	0,416
L-Histidina	0,333	L-Histidina	0,333	L-Histidina	0,333	L-Histidina	0,333
L-Treonina	0,333	L-Treonina	0,333	L-Treonina	0,333	L-Treonina	0,333
L-ornitina	1,667	L-ornitina	1,667	L-ornitina	1,667	L-ornitina	1,667
LAspartato		LAspartato		LAspartato		LAspartato	
Ácido cítrico	0,600	Ácido cítrico	0,600	Ácido cítrico	0,600	Ácido cítrico	0,200
Polvo de sucralosa	0,016	Polvo de sucralosa	0,016	Polvo de sucralosa	0,016	Polvo de sucralosa	0,008
Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Xanatural 180)	0,080

Sabor a naranja	0,160	Lecitina (Alcolec 40P)	0,060	Poloxámero 331	0,100	Lecitina (lipoide 20S)	0, 0.010, 0.020, 0.040, o 0.060
Sabor a natilla	0,020	Sabor a naranja	0,160	Sabor a naranja	0,160		
FD&C Amarillo No 6	0,0016	Sabor a natilla	0,020	Sabor a natilla	0,020	Sabor de Naranja	0,060
		FD&C Amarillo No 6	0,0016	FD&C Amarillo No 6	0,0016	FD&C Amarillo No 6	0,0016
MASA DE DOSIS TOTAL	5,9026	MASA DE DOSIS TOTAL	5,9626	MASA DE DOSIS TOTAL	6,0026	MASA DE DOSIS TOTAL	5,3206 5,3306 5,3406 5,3606 5,3806

Ejemplo 2. Ensayo de agentes humectantes en suspensiones acuosas de una preparación mezclada en seco ejemplar 2

Este ejemplo describe la evaluación de la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas que comprenden la preparación 2 mezclada en seco de ejemplo (que comprende una fracción activa) usando varios agentes humectantes, determinando si un agente humectante mejora la dispersión de aminoácidos hidrófobos, por ejemplo, la uniformidad de la suspensión y/o formación de espuma. Primero, las entidades de aminoácidos y los componentes adicionales enumerados en la Tabla 19 (columnas 1 y 2) se mezclaron en una dosis única de la preparación 2 mezclada en seco de ejemplo, con o sin (control) el agente humectante, lecitina (Alcolec 40P). Luego se añadió una dosis única a volúmenes crecientes de agua para formar suspensiones acuosas. Los volúmenes investigados fueron 0.5 onzas, 1 onza, 2 onzas y 4 onzas. Las suspensiones acuosas se agitaron de manera constante durante al menos 30 segundos. Como se puede ver en la **FIGS. 2A y 2B**, se tomaron fotografías de las suspensiones para compararlas inmediatamente después de la agitación de 30 segundos y a los 6 minutos de reposo después de la agitación (control, sin agente humectante) o 5 minutos de reposo después de la resuspensión (condición experimental con agente humectante), para determinar visualmente a simple vista si las suspensiones acuosas de diferentes volúmenes habían alcanzado un estándar de uniformidad de la suspensión y/o el grado en que se había resuelto la formación de espuma (la capa de espuma). En todos los volúmenes investigados, las suspensiones acuosas de control como se muestra en la **FIG. 2A**, que no contenía agente humectante adicional, no mostró una mezcla uniforme y también condujo a la formación de espuma con cantidades significativas de aminoácidos hidrófobos atrapados en la capa de espuma para las suspensiones acuosas de 1 y 0.5 onzas por dosis. Sin embargo, la adición de 60 mg del agente humectante lecitina (Alcolec 40P)

mejoró en gran medida la dispersión de la entidad de aminoácidos en todos los volúmenes analizados, incluso a volúmenes tan bajos como 0.5 onzas/dosis, por ejemplo, como se ve por la capa de espuma más pequeña y más rápida disminución de la capa de espuma (FIG. 2B).

También se investigó la capacidad de aumentar las concentraciones del agente humectante lecitina (Alcolec 40P) para aumentar la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones que comprenden la preparación mezclada en seco 2 de ejemplo Las concentraciones ensayadas fueron intervalos de 20 mg que varían de 20 mg a 100 mg (enumerados en la **Tabla 19** a continuación, tercera columna). Las suspensiones acuosas se agitaron durante al menos 30 segundos para mezclarlas. Como se representa en la **FIG. 2C**, se tomó una fotografía de cada suspensión acuosa inmediatamente después de la agitación inicial de 30 segundos (arriba a la izquierda), 5 minutos después de la agitación inicial (abajo a la izquierda), inmediatamente después de la resuspensión (arriba a la derecha) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo derecha). Tras la adición de más de 20 mg del agente humectante, lecitina (Alcolec 40P), hubo una mejora notable en la dispersión de la entidad de aminoácidos, por ejemplo, como se ve por la capa de espuma más pequeña y una disminución más rápida en la capa de espuma (**FIG. 2C**).

Estos datos indican que el agente humectante, por ejemplo, lecitina (Alcolec 40P), a varias concentraciones por encima de 20 mg mejoró la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas de la preparación mezclada en seco 2 de ejemplo en volúmenes tan bajos como 0.5 onzas/dosis, y cuando se incluye en tales suspensiones acuosas puede permitir una mejor dispersión de las entidades de aminoácidos hidrófobos.

Tabla 19. Componentes de la preparación mezclada en seco 2 de ejemplo con o sin el agente humectante lecitina (Alcolec 40P) investigados para mejorar la dispersión

Control (sin agente humectante)		Lecitina (Alcolec 40P) a 0,06 g		Titulación de lecitina (Alcolec 40P)	
Material	g / dosis	Material	g / dosis	Material	g / dosis
L-Leucina	1,000	L-Leucina	1,000	L-Leucina	1,000
L-Isoleucina	0,500	L-Isoleucina	0,500	L-Isoleucina	0,500
L-Arginina HCL	1,612	L-Arginina HCL	1,612	L-Arginina HCL	1,612
L-glutamina	0,667	L-glutamina	0,667	L-glutamina	0,667
L-Serina	2,500	L-Serina	2,500	L-Serina	2,500
L-Carnitina	0,333	L-Carnitina	0,333	L-Carnitina	0,333
N-Acetilcisteína	0,433	N-Acetilcisteína	0,433	N-Acetilcisteína	0,433
Ácido cítrico	0,197	Ácido cítrico	0,200	Ácido cítrico	0,197

Polvo de sucralosa	0,016	Polvo de sucralosa	0,016	Polvo de sucralosa	0,016
Goma xantana (Tic Gums)	0,079	Goma xantana (Tic Gums)	0,079	Goma xantana (Tic Gums)	0,079
Sabor a naranja	0,079	Lecitina (Alcolec 40P)	0,060	Lecitina (Alcolec 40P)	0.020, 0.040, 0.060, 0.080, o 0.100
Sabor a natilla	0,012	Sabor a naranja	0,079	Sabor a naranja	0,079
FD&C Amarillo No 6	0,0079	Sabor a natilla	0,012	Sabor a natilla	0,012
		FD&C Amarillo No 6	0,0079	FD&C Amarillo No 6	0,0079
MASA DE DOSIS TOTAL	7,436	MASA DE DOSIS TOTAL	7,495	MASA DE DOSIS TOTAL	7,456 7,476 7,496 7,516 7,536

Ejemplo 3. Ensayo de agentes humectantes en suspensiones acuosas de una preparación de mezcla en seco de ejemplo 3

Este ejemplo describe la evaluación de la dispersión de entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas que comprenden la preparación 3 mezclada en seco de ejemplo (que comprende una fracción activa) usando varios agentes humectantes, determinando si un agente humectante mejora la dispersión de aminoácidos hidrófobos, por ejemplo, la uniformidad de la suspensión y/o formación de espuma. Primero, las entidades de aminoácidos y otros componentes enumerados en la **Tabla 20** (columnas 1 y 2) se mezclaron para una dosis única de la preparación mezclada en seco 3. Las dosis de control se constituyeron en agua sin agente humectante para crear una suspensión acuosa, mientras que las dosis de prueba de la preparación mezclada en seco tenían lecitina (Alcolec 40P) incluida en la preparación mezclada en seco o poloxámero 331 incluido en el agua utilizada para reconstituir las suspensiones acuosas. La suspensión acuosa se agitó constantemente durante 30 segundos. Como se muestra en la **FIG. 3A**, se tomaron fotografías de la suspensión inmediatamente después de la reconstitución, 5 minutos de reposo después de la reconstitución, 5 minutos de reposo después de la resuspensión y 1 hora de reposo posterior a la reconstitución para determinar a simple vista si la suspensión acuosa había alcanzado un estándar de uniformidad de la suspensión y/o para determinar hasta que medida se había resuelto la formación de espuma (la capa de espuma). Los agentes humectantes poloxámero 331 o lecitina (Alcolec 40P) mejoraron en gran medida la dispersión de

la entidad de aminoácidos, *ej.*, como se ve por la capa de espuma más pequeña y una disminución más rápida de la capa de espuma en comparación con los experimentos previos (**FIG. 3A**).

Se investigó el uso de 60 mg de lecitina 40 (Alcolec 40P) como agente humectante en combinación con la preparación mezclada en seco ejemplar 3 de ejemplo en varios volúmenes de suspensión que van desde 0.5, 2/3, 1 y 2 onzas de agua por dosis de preparación mezclada en seco. A medida que aumentaba el volumen de la suspensión, aumentaba la dispersión de las entidades de aminoácidos de la suspensión acuosa que comprende el agente humectante, lecitina, y esto se observó inmediatamente después de la reconstitución y también después de 5 minutos de reposo después de la resuspensión (**FIG. 3B**), como se ve por la capa de espuma más pequeña y la disminución más rápida de la capa de espuma.

Como se resume en la **Tabla 20** a continuación (columnas 3 y 4), también se realizó un experimento de titulación para determinar las cantidades óptimas de un agente humectante, elegido entre lecitina (Alcolec 40P) (LEC) o poloxámero 331 (P331), para mejorar la dispersión del aminoácido en una suspensión acuosa (*ej.*, uniformidad de suspensión y/o formación de espuma) que comprende una preparación mezclada en seco 3 de ejemplo. Se examinó la uniformidad de la suspensión y la solubilidad inmediatamente después de la agitación durante 30 segundos, después de dejar en reposo durante 5 minutos, después de la resuspensión y después de 5 minutos de reposo después de la resuspensión. Ambas la lecitina (Alcolec 40P) (**FIG. 3C**) o poloxámero 331 (P331) (**FIG. 3D**) tuvieron un efecto dramático en la dispersión de las entidades de aminoácidos en la suspensión acuosa, como lo demuestra la capa de espuma más pequeña y la disminución más rápida de la capa de espuma, en todas las concentraciones probadas, lo que indica que dosis bajas de cada compuesto pueden ser suficientes.

Tabla 20. Componentes de la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo con diferentes agentes humectantes, lecitina (Alcolec 40P) (LEC) o poloxámero 331 (P331) investigados a diversas concentraciones para mejorar la dispersión

Poloxámero 331		Lecitina (Alcolec 40P)		Titulación de Poloxámero 331		Titulación de lecitina (Alcolec 40P)	
Material	g/dosis	Material	g/dosis	Material	g/dosis	Material	g/dosis
L-Arginina HCl	2,116	L-Arginina HCl	2,116	L-Arginina HCl	2,116	L-Arginina HCl	2,116
L-Citrulina	1,125	L-Citrulina	1,125	L-Citrulina	1,125	L-Citrulina	1,125

N-Acetilcisteína	0,325	N-Acetilcisteína	0,325	N-Acetilcisteína	0,325	N-Acetilcisteína	0,325
L-Leucina	0,750	L-Leucina	0,750	L-Leucina	0,750	L-Leucina	0,750
L-Histidina	0,375	L-Histidina	0,375	L-Histidina	0,375	L-Histidina	0,375
L-Lisina HCl	0,467	L-Lisina HCl	0,467	L-Lisina HCl	0,467	L-Lisina HCl	0,467
L-Valina	0,375	L-Valina	0,375	L-Valina	0,375	L-Valina	0,375
L-Serina	0,937	L-Serina	0,937	L-Serina	0,937	L-Serina	0,937
L-Glutamina	1,875	L-Glutamina	1,875	L-Glutamina	1,875	L-Glutamina	1,875
Levocarnitina	0,250	Levocarnitina	0,250	Levocarnitina	0,250	Levocarnitina	0,250
Ácido cítrico	0,100	Ácido cítrico	0,100	Ácido cítrico	0,100	Ácido cítrico	0,100
Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Tic Gums)	0,080	Goma xantana (Tic Gums)	0,080
Sucralosa	0,015	Sucralosa	0,016	Sucralosa	0,015	Sucralosa	0,015
Poloxámero 331	0,100	Lecitina (Alcolec 40P)	0,060	Poloxámero 331	0,050, 0,100, 0,200	Lecitina (Alcolec 40P)	0,040, 0,060, 0,070, 0,080, 0,100
Sabor a naranja	0,100	Sabor a naranja	0,075	Sabor a naranja	0,100	Sabor de Naranja	0,100
Sabor a natilla	0,025	Sabor a natilla	0,025	Sabor a natilla	0,025	Sabor a natilla	0,025
FD&C Amarillo No 6	0,0015	FD&C Amarillo No 6	0,0015	FD&C Amarillo No 6	0,0015	FD&C Amarillo No 6	0,0015
MASA DE DOSIS TOTAL	9,017	MASA DE DOSIS TOTAL	8,953	MASA DE DOSIS TOTAL	8,967 9,017 10,017	MASA DE DOSIS TOTAL	8,957 8,977 8,987 8,997 9,017

En este ejemplo, se investigó la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo con una concentración creciente del agente humectante, lecitina (Lipoid 20S), también conocido como Lipoid S20. Las entidades de aminoácidos y el agente humectante se combinaron como se enumera en la **Tabla 21** para formar una dosis única de la composición, que luego se añadió a una onza de agua para crear una suspensión acuosa. La suspensión acuosa se agitó constantemente durante al menos 30 segundos. Para determinar visualmente a simple vista, si la suspensión acuosa había alcanzado un estándar de uniformidad de la suspensión y/o el grado en que se había resuelto la formación de espuma (la capa de espuma), se tomaron fotografías de la suspensión acuosa después de agitar durante 30 segundos (arriba izquierda), 5 minutos de reposo después de la agitación inicial (abajo a la izquierda), inmediatamente después de la resuspensión (arriba a la derecha) y 5 minutos de reposo después de la resuspensión (abajo a la derecha). Como se representa en la **FIG. 3E**, 60 mg de lecitina (Lipoid 20S) fueron suficientes para

mejorar la dispersión de los aminoácidos de la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo, por ejemplo, como se ve por la capa de espuma más pequeña y una disminución más rápida de la capa de espuma.

Estos datos indican que un agente humectante, por ejemplo, lecitina (Alcolec 40P), poloxámero 331 (P331) o lecitina (Lipoid 20S), a diversas concentraciones mejora la dispersión de las entidades de aminoácidos en suspensiones acuosas de la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo, y esto cuando se incluye en tales suspensiones acuosas, puede permitir una dispersión mejorada de las entidades de aminoácidos hidrófobos.

Tabla 21. Componentes de la preparación mezclada en seco 3 de ejemplo con cantidades crecientes del agente humectante lecitina (Lipoid 20S) investigados para mejorar la dispersión

Valoración de lecitina (Lipoide 20S)	
Material	g/dosis
L-Arginina HCl	2,116
L-Citrulina	1,125
N-Acetilcisteína	0,325
L-Leucina	0,750
L-Histidina	0,375
L-Lisina HCl	0,467
L-Valina	0,375
L-Serina	0,937
L-Glutamina	1,875
Levocarnitina	0,250
Ácido cítrico	0,100
Goma xantana (Tic Gums)	0,080
Sucralosa	0,015
Lecitina (lipoide 20S)	0,060, 0,100, 0,125, 0,150
Sabor de Naranja	0,100
Sabor de natilla	0,025
Amarillo FD&C No 6	0,0015
MASA DE DOSIS TOTAL	8,917

Ejemplo 4. Medición de la dispersión de aminoácidos en suspensiones acuosas que comprenden preparaciones mezcladas en seco de ejemplos que comprenden una Fracción Activa y un agente humectante

Este ejemplo describe un método para medir la dispersión de los aminoácidos de diversas preparaciones mezcladas en seco de ejemplo en suspensión acuosa con o sin un agente humectante para determinar si la adición de un agente humectante conduce a una dispersión mejorada de las entidades de aminoácidos hidrófobos en comparación con las suspensiones de control que no comprenden un agente humectante. Esto se realiza proporcionando preparaciones mezcladas en seco que comprenden las entidades de aminoácidos y cualquier otro componente adicional (sin agente humectante en las dosis de control), e incluyendo una lecitina (por ejemplo, Alcolec 40P o Lipoide 20S) en las preparaciones mezcladas en seco de prueba o incluyendo un poloxámero. (por ejemplo, poloxámero 331), por ejemplo, en el agua utilizada para reconstituir la preparación mezclada en seco, y constituyendo las preparaciones mezcladas en seco en agua para formar suspensiones acuosas. Antes de mezclar, se aísla una pequeña muestra de la suspensión. Se toman una o más (por ejemplo, al menos 6 o más) muestras (por ejemplo, tomadas de una o más áreas diferentes dentro de la suspensión) en un intervalo de tiempo después de la agitación de 30 segundos de la solución realizada para mezclar la suspensión. Estos intervalos de tiempo pueden incluir uno o más de: después de la agitación inicial, 5 minutos hora de reposo después de la agitación, 5 minutos de reposo después de la resuspensión y una hora de reposo después de la agitación y la resuspensión. Las muestras se analizan mediante LCMS o HPLC con o sin OPA para determinar las concentraciones de los aminoácidos en la suspensión en estos puntos de tiempo y/o áreas de la suspensión. Los valores se comparan con uno o ambos de i) un valor de una muestra tomada antes de mezclar la suspensión o ii) un valor de una muestra tomada de un área diferente de la suspensión, para determinar si las entidades de aminoácidos de las preparaciones de ejemplos dispersas con éxito y uniformemente en las suspensiones acuosas y si esto se mejora en suspensiones que comprenden un agente humectante en comparación con suspensiones de control que no comprenden un agente humectante.

Ejemplo 5. Mezcla de N-acetilcisteína (NAC) y dióxido de silicio (SiO₂)

Este ejemplo describe la puesta en contacto de partículas de N-acetilcisteína (NAC) con dióxido de silicio (SiO₂) para formar una mezcla que comprende NAC y SiO₂ (por ejemplo, NAC pretratado). Se combinaron NAC (Spectrum, AC126) al 93.5% de la masa total y SiO₂ (Aerosil 300 Pharma, Evonik) al 6.5% de la masa total en un frasco de vidrio. Como se muestra

en la **FIG. 4A**, se tomó una fotografía de la mezcla antes del mezclado. A continuación se mezcló el frasco sometiendo el contenido a una condición de mezclado, por ejemplo, agitando, con fotografías tomadas después de agitar durante 30 segundos, 5 minutos y 10 minutos (**FIG. 4A**). La microscopía visual de la mezcla después de 10 minutos de agitación confirmó que SiO₂ parecía revestir las partículas de NAC (**FIG. 4B**).

Ejemplo 6. Estabilidad de una composición de ejemplo que comprende aminoácidos (por ejemplo, una Fracción Activa con o sin SiO₂)

Este ejemplo describe la estabilidad física y química a lo largo del tiempo de composiciones de ejemplo que comprenden entidades de aminoácidos (por ejemplo, una Fracción Activa) que incluyen NAC y un aceptor de acetilo, con o sin pretratamiento de NAC con SiO₂ (como en el ejemplo 5). La preparación de aminoácidos de ejemplo comprendía: una entidad de aminoácidos de arginina (L-arginina HCL (ARG-HCL)), una entidad de aminoácidos de citrulina (L-Citrulina (CIT)), una entidad de aminoácidos de glutamina (L-Glutamina (GLN)), una entidad de aminoácidos de histidina (L-Histidina (HIS)), una entidad de aminoácidos de leucina (L-Leucina (Leu)), una entidad de aminoácidos de lisina (L-Lisina HCL (LYS-HCL)), una entidad de aminoácidos de serina (L-serina (SER)), una entidad de aminoácidos de valina (L-valina (Val)), una entidad de aminoácidos de NAC (NAC) y una entidad de aminoácidos de carnitina (levocarnitina (CAR)). Todos los componentes se mezclaron en un V-Blender y luego se empaquetaron a mano y se sellaron en paquetes de aluminio. Si se incluyó SiO₂ en la composición, el componente de NAC del polvo se mezcló primero con SiO₂ antes de agregar los aminoácidos adicionales de la composición de ejemplo. Luego, los paquetes se almacenaron a diferentes temperaturas y humedades relativas durante un mes, como se resume en la **Tabla 22** y la **Tabla 23** a continuación. Usando LCMS y HPLC con y sin o-ftaladehído (HPLC-OPA), se determinaron los niveles de aminoácidos de la preparación de aminoácidos de ejemplo en el tiempo 0 y después de 1 mes de almacenamiento. Como medida de estabilidad en el tiempo y la temperatura, se calculó el porcentaje de la cantidad inicial de cada entidad de aminoácidos. Se consideró que el criterio de aceptación era un porcentaje del 90-110% después del almacenamiento. También se utilizó LCMS para medir la producción de acetil-L-carnitina (ALCAR) y cisteína a lo largo del tiempo. Los resultados de estos ensayos se expresan como % en peso (p)/peso (p) de L-Car en el caso de acetil-L-carnitina y % p/p de NAC en el caso de

cisteína. Estos valores se resumen para las preparaciones de aminoácidos de ejemplo que incluyen SiO₂ en la **Tabla 23** y la **Tabla 24** y las que no contienen SiO₂ en la **Tabla 23** y la **Tabla 25**. Los niveles de NAC en las preparaciones que comprenden NAC tratada con SiO₂ son más altos después de 1 mes de almacenamiento que los niveles en las preparaciones que comprenden NAC sin tratar. Los resultados sugirieron que el SiO₂ estabilizó el NAC, disminuyendo la degradación, por ejemplo, disminuyendo la desacetilación del NAC. Además, no se detectó ningún impacto negativo en la estabilidad de los otros componentes de aminoácidos incluidos en la preparación por la adición de SiO₂.

10 **Tabla 22. Estabilidad de una preparación de ejemplo que comprende aminoácidos (ej., una Fracción Activa) con SiO₂**

Análisis de tiempo / contenido	HPLC-OPA % de la cantidad inicial (mg/dosis)								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	Carnitina
Hora 0 (inicial)	108,6	111	118	95,7	106,8	99	122,6	97,4	94,1	103,3
25 ° C/60% RH- 1 mes	107,0	100,4	115,1	93,3	97	102,7	118,8	96,5	100,5	120,2
40 ° C/75% RH- 1 mes	102,4	105,9	125,1	95,4	98,9	91,5	109,9	93,2	95,6	117,9
60 ° C/75% RH- 1 mes	100,1	106,6	124,3	96,9	102,5	95,7	112,8	98,5	83,7	98,2

Tabla 23. Estabilidad de una preparación de ejemplo que comprende aminoácidos (ej., una Fracción Activa) sin SiO₂

Análisis de tiempo / contenido	HPLC-OPA								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	Carnitina
Hora 0 (inicial)	107,2	97,6	113,3	94,4	104,5	93,6	108,1	107,3	88,8	111,7
25 ° C/60% RH- 1 mes	106,2	104,0	106,3	96,8	103,5	98,0	100,6	99,3	95,3	118,8
40 ° C/75% RH- 1 mes	107,9	106,9	108,7	97,0	102,9	92,6	105,7	86,9	92,7	105,5
60 ° C/75% RH- 1 mes	109,3	106,7	108,4	99,5	104,4	94,7	105,7	92,0	79,2	108,0

Tabla 24. Estabilidad de una preparación de ejemplo que comprende aminoácidos (por ejemplo, una Fracción Activa) con SiO₂ medida por NAC y CAR HPLC y valores LCMS en diversas condiciones de almacenamiento después de 1 mes de almacenamiento

Condición	Muestra	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	LCMS de cisteína
25°C/60% de RH	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 6	98,9%	101,58%	0,0015%	95,61%	N/F
	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 7	102%	138,77%	0,0014%	98,82%	N/F
40°C/75% de RH	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 30	95,2%	119,37%	0,0025%	91,54%	N/F
	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 31	96,0%	116,45%	0,0029%	107,56%	N/F
60°C/75% de RH	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 32	83,5%	90,15%	0,0648%	88,92%	0,4021%
	preparación de ejemplo + SiO ₂ , t1 34	83,9%	106,17%	0,0684%	91,56%	0,3088%

5 **Tabla 25. Estabilidad de una preparación de ejemplo que comprende aminoácidos (ej., una Fracción Activa) sin SiO₂ según se mide mediante valores de NAC y CAR HPLC y LCMS en diversas condiciones de almacenamiento después de 1 mes de almacenamiento**

Condición	Muestra	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	LCMS de cisteína
25°C/60% de RH	preparación de ejemplo, t1 6	97,56%	116,69%	0,0002%	91,53%	N/F
	preparación de ejemplo, t1 7	93,14%	120,98%	0,0002%	84,70%	N/F
40°C/75% de RH	preparación de ejemplo, t1 20	89,34%	104,02%	0,0033%	84,15%	N/F
	preparación de ejemplo, t1 21	95,97%	106,91%	0,0027%	92,28%	N/F
60°C/75% de RH	preparación de ejemplo, t1 32	76,60%	106,80%	0,0659%	76,41%	N/F
	preparación de ejemplo, t1 34	78,75%	109,21%	0,0625%	73,18%	N/F

10 Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a una modalidad preferida y varias modalidades alternativas, los expertos en la técnica pertinente entenderán que pueden realizarse diversos cambios en forma y detalles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Todas las referencias, patentes emitidas y solicitudes de patentes citadas dentro del cuerpo de la presente especificación se incorporan en la presente como referencia en su totalidad, para todos los fines.

REIVINDICACIONES:

1. Un método de fabricación, elaboración o formulación de una suspensión acuosa, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante; y

combinar la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua para formar una suspensión acuosa que alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, y/o en donde el agente humectante tiene un valor de HLB de 8-9 o 2-3, fabricando, haciendo o formulando así una suspensión acuosa.

2. Una suspensión acuosa que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba;

un agente humectante; y

agua,

en donde la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, y uno o ambos de:

a) en donde la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5,

5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, o

b) donde el agente humectante tiene un valor HLB de 8-9 o 2-3.

3. Un método para hacer una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos hidrófobos mejorada, el método que comprende:

proporcionar una preparación mezclada en seco que comprende al menos una entidad de aminoácido hidrófobo y un agente humectante,

en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una suspensión acuosa, la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión, y en la que una o ambas de:

a) la suspensión acuosa tiene un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o ambos de:

i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, or 15 g/onza; o

ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza, o

b) el agente humectante tiene un valor HLB de 8-9 o 2-3, haciendo así una preparación mezclada en seco con una dispersión de aminoácidos hidrófobos mejorada.

4. Una preparación mezclada en seco que comprende:

una pluralidad de entidades de aminoácidos, que incluyen al menos una entidad de aminoácidos hidrófoba; y

un agente humectante con un valor de HLB de 8-9 o 2-3,
en donde, cuando la preparación mezclada en seco se combina con agua para formar una
suspensión acuosa con un volumen menor o igual a 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0.5 onzas, y uno o
ambos de:

- 5 i) una concentración global de aminoácidos de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2,
1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5,
5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15
g/onza; o
- 10 ii) una concentración de aminoácidos hidrofóbicos de al menos 0.05, 0.06, 0.07,
0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8,
1.9, 2, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 o 5 g/onza,
la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión,

5. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-4, en donde el agente humectante tiene un valor de HLB de 8, 9, 2 o 3.

6. El método, la suspensión acuosa o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las
reivindicaciones 1-5, en donde el agente humectante se elige entre una lecitina o un poloxámero.

20 7. El método, la suspensión acuosa o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente humectante se elige entre:

- i) lecitina 40P o una lecitina sustancialmente equivalente,
ii) Lipoid 20S o una lecitina sustancialmente equivalente, o
iii) poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente.

25 8. El método, la mezcla de aminoácidos o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente humectante es una lecitina que comprende uno, dos o
todos:

- a) al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34,
30 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidilcolina (PC) (y opcionalmente menos de
50, 45 o 40% de fosfatidilcolina (PC));

b) al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidilinositol (y opcionalmente menos de 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16 o 15% de fosfatidilinositol); y

5 c) al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45% de fosfatidiletanolamina (y opcionalmente menos de 50, 45 o 40% de fosfatidiletanolamina).

9. El método, mezcla de aminoácidos o preparación combinada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agente humectante es una lecitina que comprende al menos
10 aproximadamente 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina (PC)).

10. El método, mezcla de aminoácidos o preparación combinada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el agente humectante es un poloxámero con:

una masa molecular del núcleo de polioxipropileno de al menos 2500, 2600, 2700, 2800,
15 2900, 3000, 3100, 3200 o 3300 g/mol (y opcionalmente no más de 4000, 3900, 3800, 3700, 3600, 3500, 3400 o 3300 g/mol), y/o

b) un porcentaje de contenido de polioxietileno de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% (y opcionalmente, no más del 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 o 10%).

20 11. El método, la mezcla de aminoácidos o la preparación combinada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10, en la que el agente humectante es un poloxámero que tiene una masa molecular del núcleo de polioxipropileno de aproximadamente 3300 g/mol (por ejemplo, 3300 g/mol) y un porcentaje de contenido de polioxietileno de aproximadamente 10% (ej., 10%).

25 12. El método, la mezcla de aminoácidos o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 10 u 11, en donde el agente humectante es un poloxámero P331 o un poloxámero sustancialmente equivalente al mismo.

13. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 12, en la que la preparación mezclada en seco comprende el agente humectante.

14. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la preparación mezclada en seco no comprende el agente humectante (por ejemplo, hasta durante o después de la etapa de combinación).

5

15. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o 14, en la que el agente humectante se proporciona en el agua usada para formar la suspensión acuosa.

10 16. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la suspensión acuosa y/o preparación mezclada en seco comprende uno o más excipientes además del agente humectante.

15 17. El método, la suspensión acuosa o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la suspensión acuosa y/o la preparación mezclada en seco no comprende ningún agente humectante adicional.

20 18. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la suspensión acuosa tiene un volumen de aproximadamente 6, 4, 2, 1, 0.5, 0.33, , 0.33-0.5, 0.5-1, 1-2, 2-4, o 4-6 onzas por dosis o por período de dosificación.

25 19. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el agente humectante, por ejemplo, lecitina o poloxámero, es 0.5-4% (p/p) de la mezcla seca o 0.1-1.5% (p/p) de la suspensión acuosa.

30 20. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el agente humectante, por ejemplo, lecitina, no es más de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2 o 1.1% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, o 1.05%).

21. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el agente humectante, por ejemplo, lecitina, es aproximadamente 0,5.-1.5% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de amino entidades ácidas, agente humectante y cualquier otro excipiente.

5

22. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, es al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4 o 2.5% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente menor o igual a 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6 o 0.5% (p/p)).

10

23. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, no es más de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, , 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, o 0.5% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de entidades de aminoácidos, agente humectante y cualquier otro excipiente (y opcionalmente al menos 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, o 2.5% (p/p)).

15

20

24. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el agente humectante, por ejemplo, poloxámero, es aproximadamente 0.5.-2.25% (p/p) del peso seco de la combinación de la pluralidad de amino entidades ácidas, agente humectante y cualquier otro excipiente.

25

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 24, en donde combinar comprende agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y agua (por ejemplo, en un recipiente, por ejemplo, una jarra).

30

26. El método de la reivindicación 25, en donde agitar o invertir la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua tiene una duración de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos (y opcionalmente, no más de 120, 100, 80, 60, 40, 30 o 15 minutos, o 60, 50, 40 o 30 segundos).

5

27. El método de la reivindicación 25, en donde continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa parece uniforme, por ejemplo, mediante inspección visual.

10 28. El método de la reivindicación 25, en donde se continúa agitando o invirtiendo la preparación mezclada en seco, el agente humectante y el agua hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

15 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 28, en el que la combinación produce una capa de espuma en la parte superior de la suspensión acuosa.

30. El método de la reivindicación 29, en donde combinar comprende dejar en reposo la suspensión acuosa, *ej.*, después de agitar o invertir o someter la suspensión acuosa a una condición de mezcla (*ej.*, para reducir el tamaño de la capa de espuma).

20

31. El método de la reivindicación 30, en donde dejar en reposo la suspensión acuosa reduce el tamaño de la capa de espuma de manera que la capa de espuma no interfiere con el procesamiento o uso aguas abajo (por ejemplo, embebido) por un usuario final de la suspensión acuosa.

25

32. El método de la reivindicación 30, en donde dejar en reposo la suspensión acuosa tiene una duración de menos de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4. o 3 minutos, por ejemplo, menos de 10 o 5 minutos (y opcionalmente al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 segundos, o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 minutos).

30

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, en donde el mantenimiento continúa hasta que la suspensión acuosa alcanza un estándar de uniformidad de la suspensión.

5 34. El método, suspensión acuosa, o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el estándar de uniformidad de la suspensión comprende la cantidad de una entidad de aminoácido (por ejemplo, una entidad de aminoácido hidrófoba) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades de aminoácidos totales o % en peso de la mezcla total) que difieren de la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en la suspensión acuosa en menos de una
10 cantidad predeterminada, por ejemplo, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1%.

35. El método, suspensión acuosa, o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el estándar de uniformidad de la suspensión comprende la cantidad de una entidad de aminoácido (por ejemplo, una entidad de aminoácido hidrófoba) en
15 un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades de aminoácidos totales o % en peso de la mezcla total) que difieren de la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en un segundo punto de muestreo en menos de una cantidad predeterminada, por ejemplo, menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1%.

20 36. El método de cualquiera de las reivindicaciones, 1, 3 o 5-35, que comprende adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) en un punto de muestreo (por ejemplo, en % en peso de entidades totales de aminoácidos o % en peso de la mezcla total).

25 37. El método de la reivindicación 36, que comprende comparar el valor con un valor de referencia, por ejemplo, la cantidad de la entidad de aminoácidos (por ejemplo, una entidad de aminoácidos hidrófobos) presente en la suspensión acuosa.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 36 o 37, en el que adquirir un valor
30 comprende usar HPLC-UV, UPLC-UV, HPLC-UV con etiqueta OPA, Accqtag HPLC-UV y/o LC/MS.

39. El método, la preparación mezclada en seco o la suspensión acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde la tasa de solubilización de un aminoácido de la suspensión acuosa (por ejemplo, un aminoácido hidrófobo) aumenta con respecto a una suspensión similar que no comprende el agente humectante.

40. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en la que la entidad de aminoácidos hidrófobos es un aminoácido de cadena ramificada (BCAA).

41. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la entidad de aminoácidos hidrófobos se elige entre:

una entidad de aminoácido de leucina;

una entidad de aminoácido de valina;

una entidad de aminoácido de isoleucina; o

una entidad de aminoácido triptófano.

42. El método, la suspensión acuosa o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en la que la pluralidad de entidades de aminoácidos comprende una, dos, tres o todas:

una entidad de aminoácido de leucina;

una entidad de aminoácido de valina;

una entidad de aminoácido de isoleucina; o

una entidad de aminoácido triptófano.

43. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la preparación mezclada en seco comprende:

a) una entidad de aminoácido de leucina;

b) y una entidad de aminoácido de arginina,

c) una entidad de aminoácido de glutamina,

d) una entidad de aminoácido de citrulina,

- e) una entidad de aminoácido de serina,
- f) una entidad de aminoácido de valina,
- g) una entidad de aminoácidos de histidina,
- h) una entidad de aminoácidos de lisina.
- i) una entidad de aminoácidos de N-acetilcisteína (NAC), y
- j) una entidad de aminoácidos de carnitina, y

donde el agente humectante es lecitina, por ejemplo, una lecitina que tiene un valor HLB de 8-9 y/o 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina), por ejemplo, Alcolec 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

44. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la preparación mezclada en seco comprende:

- a) una entidad de aminoácido de leucina,
- b) una entidad de aminoácido de isoleucina,
- c) una entidad de aminoácido de valina,
- d) una entidad de aminoácido de arginina;
- e) una entidad de aminoácido de glutamina; y
- f) una entidad N-acetilcisteína (NAC), y

en donde el agente humectante es lecitina, por ejemplo, una lecitina que tiene un valor de HLB de 8-9 y / o 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina), por ejemplo, Alcolec 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

45. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde la preparación mezclada en seco comprende:

- a) una entidad de aminoácido de leucina,
- b) una entidad de aminoácido de isoleucina,
- c) una entidad de aminoácido de valina,
- d) una entidad de aminoácido de histidina,
- e) una entidad de aminoácido de lisina,
- f) una entidad de aminoácido de treonina,
- g) una entidad de aminoácido de ornitina, y

una entidad de aminoácido de aspartato; y
en donde el agente humectante es lecitina, por ejemplo, una lecitina que tiene un valor de HLB de 8-9 y / o 20 a 40% de fosfolípido anfifílico (por ejemplo, fosfatidilcolina), por ejemplo, Alcolac 40P o una lecitina sustancialmente equivalente.

46. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en la que la composición mezclada en seco comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

47. El método, suspensión acuosa o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en la que la composición mezclada en seco comprende además un adsorbente.

48. Un método para estabilizar N-acetilcisteína (NAC), por ejemplo, en presencia de carnitina (CAR), comprendiendo el método:

formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se reduce en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia,

en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p / p) de agua, estabilizando así la NAC.

49. Un método para hacer una preparación mezclada en seco que comprende N-acetilcisteína (NAC) y carnitina (CAR), comprendiendo el método:

formar una preparación mezclada en seco que comprende NAC y CAR, en condiciones tales que la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco se reduce en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia,

en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p / p) de agua, haciendo así una preparación mezclada en seco que comprende NAC y un CAR.

50. El método de las reivindicaciones 48 o 49, en el que las condiciones comprenden una o más (por ejemplo, todas) de:

i) la preparación mezclada en seco comprende un adsorbente y la desacetilación de NAC en la preparación mezclada en seco disminuye en comparación con la desacetilación en una mezcla de referencia que comprende NAC y CAR en ausencia del adsorbente;

ii) mantener una concentración de agua (por ejemplo, agua libre no adsorbida (por ejemplo, capaz de reaccionar o facilitar la reacción de NAC)) en la preparación de mezcla seca de menos de 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p / p);

iii) CAR se proporciona en una forma (por ejemplo, polimorfo cristalino o forma de sal alternativa) con higroscopicidad reducida con respecto a la forma de base libre de CAR, por ejemplo, en forma de levocarnitina, carnitina HCl o tartrato de carnitina; o

iv) la preparación mezclada en seco comprende uno o más de otros componentes (por ejemplo, entidades de aminoácidos) en una forma (por ejemplo, polimorfo) con higroscopicidad reducida, por ejemplo, en relación con la forma de base libre de la entidad de aminoácidos.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-50, en el que la preparación mezclada en seco comprende un adsorbente.

52. Una preparación mezclada en seco que comprende:

N-acetilcisteína (NAC), carnitina (CAR) y un adsorbente (por ejemplo, SiO₂),
en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p / p) de agua, y
en donde el adsorbente (por ejemplo, SiO₂) está presente en un porcentaje en peso (p / p) de al menos 0.05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 o 5%, p. Ej., Al menos 0.3%, (y opcionalmente menos de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.575, 0.55, 0.525, 0.5, 0.475, 0.45, 0.425, 0.4, 0.375, 0.35 o 0.325%).

53. Una preparación mezclada en seco que comprende:

N-acetilcisteína (NAC) y un adsorbente (por ejemplo, SiO_2),

en donde la preparación mezclada en seco comprende menos de 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1% (p / p) de agua, y

donde el adsorbente (p. ej., SiO_2) está presente en un porcentaje en peso (p / p) de al menos 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40% (y opcionalmente a menos de 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6.5%).

54. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-53, en donde el adsorbente se elige entre: SiO_2 , silicato de magnesio, silicato de calcio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, MgO , sulfato de calcio, CaCl_2 , silicato de aluminio metálico, ácido Si anhidro, silicato de magnesio y aluminio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio o cualquier otro adsorbente apropiado.

55. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-54, en donde el adsorbente, por ejemplo, SiO_2 , está presente en la primera mezcla, mezcla de NAC y adsorbente (por ejemplo, SiO_2), o mezcla de CAR y adsorbente (por ejemplo, SiO_2), en un porcentaje en peso (p / p) de al menos 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, o 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40% (y opcionalmente a menos del 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6.5%).

56. El método o la preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-55, en donde el adsorbente (por ejemplo, SiO_2) está presente en la preparación mezclada en seco en un porcentaje en peso (p / p) menor o igual a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.575, 0.55, 0.525, 0.5, 0.475, 0.45, 0.425, 0.4, 0.375, 0.35 o 0.325% (y opcionalmente de al menos 0.05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 o 5%).

57. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-56, en donde la preparación mezclada en seco comprende además:

- a) una entidad de aminoácido leucina (L);
- b) una entidad de aminoácido arginina (R); y / o
- c) una entidad de aminoácido glutamina (Q).

58. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-57, en el que la preparación mezclada en seco comprende además

- a) una entidad de aminoácido leucina (L);
- b) una entidad de aminoácido de arginina (R); y
- c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q).

59. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-58, en el que la preparación mezclada en seco comprende además

- a) una entidad de aminoácido leucina (L);
- b) una entidad de aminoácido de arginina (R)
- c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q)
- d) una entidad de aminoácido de citrulina
- e) una entidad de aminoácido de serina (S)
- f) una entidad de aminoácido de valina (V)
- g) una entidad de aminoácido de histidina (H); y
- h) una entidad de aminoácido de lisina (K).

60. El método o preparación mezclada en seco de cualquiera de las reivindicaciones 48-59, en el que la preparación mezclada en seco comprende además

- a) una entidad de aminoácido de leucina (L);
- b) una entidad de aminoácido de arginina (R)
- c) una entidad de aminoácido de glutamina (Q)
- d) una entidad de aminoácido de isoleucina (I); y
- e) una entidad de aminoácido de serina (S).

RESUMEN

Esta divulgación proporciona composiciones y métodos para mejorar la dispersión de una entidad de aminoácidos hidrófobos en una suspensión acuosa. Esta divulgación proporciona además composiciones y métodos para mejorar la estabilidad de N-acetilcisteína en presencia de

5 aceptores de acetilo, por ejemplo, carnitina.