

REIVINDICACIONES

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

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

en donde:

la preparación mezclada en seco, por ejemplo, la PGDBP, comprende un nivel de un contaminante que es inferior al 0.15% (p/p) (por ejemplo, no comprende sustancialmente un contaminante), y

menos del 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 10 o del 20 %, en peso, de al menos 1, 2, 3 o 4 de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico, o el Resto Activo, se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo durante el mezclado, por ejemplo, menos del 10 % del Resto Activo se transforma de un estado cristalino a un estado amorfo durante el mezclado.

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

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

dividir la PGDBP en una pluralidad de porciones,

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

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la PGDBP es una PGDBP a gran escala.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la PGDBP cumple un estándar de uniformidad de la composición.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la uniformidad de la composición, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, comprende la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico (por ejemplo, en % en peso de las entidades de aminoácido de grado farmacéutico totales) en un punto de muestreo que difiere de la cantidad de una entidad de aminoácido grado farmacéutico presente en la PGDBP en menos de una cantidad predeterminada, por ejemplo, menos del 10, 5 o 1 % de la cantidad de Resto Activo o entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la combinación o PGDBP.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, que comprende además adquirir un valor para la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico o un Resto Activo (por ejemplo, una o más entidades de aminoácido de grado farmacéutico del Resto Activo) en un punto de muestreo en una o ambas de la combinación o PGDBP.

7. El método de la reivindicación 6, en donde adquirir un valor comprende usar: espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS), espectroscopía de IR cercano (NIR), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o derivatizar la entidad de aminoácido con un resto detectable.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además porcionarla PGDBP, por ejemplo, en respuesta al valor adquirido.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la PGDBP no es suficientemente estéril para la administración parenteral.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el nivel de contaminación microbiana de la PGDBP está por debajo del nivel permitido en los alimentos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el mezclado es suficiente para lograr la uniformidad de la mezcla y del contenido sin generar impurezas o inducir heterogeneidad de la mezcla.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la PGDBP cumple un estándar de referencia, en donde:

el estándar de referencia lo establece un fabricante de la PGDBP, por ejemplo, con la aprobación de una agencia gubernamental para comercializar la PGDBP,

el estándar de referencia lo establece una entidad de farmacopea o un formulario nacional, o se encuentra en una referencia de farmacopea, por ejemplo, la USP o la NF,

el estándar de referencia lo establece una agencia gubernamental, por ejemplo, una agencia gubernamental que autoriza o regula la fabricación o comercialización de la PGDBP, o

el estándar de referencia lo establece una agencia seleccionada de: US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), SwissMedic, China Food and Drug Administration (CFDA), Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) o la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6-12, que además comprende, en respuesta al valor o valores adquiridos, seleccionar o tomar una etapa de procesamiento posterior, por ejemplo, dividir la PGDBP en porciones, llenado-acabado, embalaje, etiquetado, envío, distribución, almacenamiento o comercialización.

14. El método de la reivindicación 13, en donde en respuesta a los valores adquiridos que indican que se ha cumplido el estándar de referencia, la PGDBP se divide en porciones.

15. El método de la reivindicación 14, en donde las condiciones de división son suficientes de tal manera que, en al menos el Y % de las porciones formadas, la cantidad de una entidad de aminoácido de grado farmacéutico seleccionada o un Resto Activo difiere en no más del 10 % de un valor de referencia, en donde Y es al menos 50, por ejemplo, en donde Y se selecciona de 70, 80, 90, 95, 99, 99.5, 99.9, 99.95 o 99.99, y en donde el valor de referencia es la cantidad total de la entidad de aminoácido de grado farmacéutico presente en la PGDBP.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la PGDBP es adecuada para la administración oral.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la combinación o PGDBP comprende además uno o más excipientes (por ejemplo, excipientes adecuados para administración oral) y/o componentes de administración oral (por ejemplo, aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor amargo, por ejemplo, seleccionados de la Tabla 14) y, opcionalmente, en donde el método comprende además añadir el uno o más excipientes y/o componentes de administración oral a la combinación o PGDBP.

18. La preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, producida por cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-17.

19. La pluralidad de porciones de una preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, producida por cualquiera de las reivindicaciones 2-17.

20. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la PGDBP comprende al menos 10, 15, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10000 kg.

21. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquier de las reivindicaciones 1-20, en donde la PGDBP o pluralidad de porciones, no comprenden sustancialmente (por ejemplo, comprenden menos del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01 o el 0.001% (p/p)) un componente de administración oral, por ejemplo, no comprenden sustancialmente un saborizante, un agente que cubra el sabor amargo, aromatizantes, un edulcorante, un agente enmascarador de olores, un agente humectante, un agente estabilizante/espesante o un agente colorante.

22. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la mezcla no efectúa una transición de un estado cristalino a un estado amorfo.

23. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el mezclado se produce a una temperatura inferior a 40°C.

24. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el mezclado comprende el mezclado o combinado en un mezclador o licuadora a una velocidad de menos de 15.000 rpm.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o 20-24, en donde el método comprende además realizar una etapa de procesamiento adicional en la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP.

26. El método de la reivindicación 25, en donde la etapa de procesamiento adicional se selecciona de mezclado directo, compactación con rodillo y granulación húmeda.

27. El método, la PGDBP o la pluralidad de porciones de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la preparación mezclada en seco, por ejemplo, PGDBP, comprende:

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

28. Un método de fabricación de un preparado mezclado en seco, por ejemplo, un preparado mezclado en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, por ejemplo, una fracción activa que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, dicho método comprende:

formar una combinación de al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico y mezclar la combinación durante un tiempo suficiente para lograr un preparado mezclado en seco, por ejemplo, PGDBP.

29. Un método de fabricación de una pluralidad de porciones de un preparado mezclado en seco, por ejemplo, un preparado mezclado en seco de grado farmacéutico (PGDBP), por ejemplo, que comprende una fracción activa que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, dicho método comprende:

proporcionar un PGDBP que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, por ejemplo, un Resto Activo que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, hecho por un método aquí descrito; y

dividir el PGDBP en una pluralidad de porciones,

fabricando así una pluralidad de porciones de un preparado mezclado en seco, por ejemplo, PGDBP.

30. Una pluralidad de porciones de un preparado mezclado en seco, por ejemplo, un preparado mezclado en seco de grado farmacéutico (PGDBP), que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, por ejemplo, una fracción activa que comprende al menos 4 entidades de aminoácidos de grado farmacéutico, teniendo la pluralidad una o más de las siguientes propiedades:

- a) la pluralidad comprende al menos 10 porciones, por ejemplo, al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, o más porciones;
- b) el PGDBP se elaboró mediante un método aquí descrito;
- c) cada porción es una forma de dosificación unitaria;
- d) cada porción comprende de 1 a 50 gramos de PGDBP; o
- e) cada porción comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 g o 1, 2, 3, 4 o 5 kg de PGDBP.

31. El método de la reivindicación 1, en el que el PGDBP satisface la sección USP <905> de la Farmacopea de los Estados Unidos para la uniformidad del contenido.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o 27-31, donde la combinación que se mezcla carece sustancialmente de agua.

33. El método de la reivindicación 5 o 6, donde la cantidad de una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico en el PGDBP medida en un punto de muestreo comprende un porcentaje en peso, y donde la cantidad de la entidad de aminoácidos de grado farmacéutico presente en el PGDBP en su conjunto comprende un porcentaje en peso.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-33, donde al menos el 1% de la pluralidad de porciones son porciones de prueba, y donde la cantidad de una entidad de aminoácidos de grado farmacéutico presente en al menos el 90% de las porciones de prueba difiere de un valor de referencia en no más del 10%.

35. El método de la reivindicación 34, donde la cantidad de la entidad de aminoácidos de grado farmacéutico presente en al menos el 90% de las porciones de prueba es el porcentaje de la entidad de aminoácidos de grado farmacéutico presente en al menos el 90% de las porciones de prueba, y donde el valor de referencia es el porcentaje de la entidad de aminoácidos de grado farmacéutico presente en el PGDBP en su conjunto.