

COMPOSICIONES DE PSILOCIBINA, MÉTODOS PARA PREPARARLAS Y MÉTODOS DE USO DE ESTAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense serie N.º 63/168,055, presentada el 30 de marzo de 2021, cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

ANTECEDENTES

- 10 [0002] La psilocibina pertenece a una clase de drogas denominadas psicodélicos (drogas de «manifestación mental»). Específicamente, la psilocibina se considera un 5-hidroxitriptaminérgico (serotonérgico) psicodélico, como se distingue de otras triptaminas tales como la dimetiltriptamina (DMT), ergolinas como tales la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y fenetilaminas tales como la mescalina. La psilocibina se aisló primero de los hongos psilocybe
15 y, luego, se sintetizó en un laboratorio

[0003] Dadas las aplicaciones terapéuticas potenciales, existe una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas de psilocibina que cumplan con los criterios reglamentarios para los productos farmacológicos aprobados (por ejemplo, estabilidad durante el almacenamiento del producto y uniformidad del contenido aceptable).

20

RESUMEN

- [0004] La psilocibina es un ingrediente farmacéutico activo (API) desafiante de formular debido a sus características físicas y a su posible inestabilidad química (por ejemplo, hidrólisis fácil a psilocina). La psilocibina cristalina es un cristal acicular similar a una varilla con una alta relación
25 de aspecto y, como tal, tiene propiedades de flujo deficiente (particularmente, formas de hidrato), que no son deseables para la formulación de mezcla directa y la fabricación comercial. Además, durante el desarrollo farmacéutico (véase el Ejemplo 1), el solicitante descubrió que las formas de dosificación sólidas que contenían ciertos excipientes que contenían sílice de uso común proporcionaban resultados no ideales tras el almacenamiento del producto
30 farmacológico en condiciones de prueba de estabilidad de ICH (por ejemplo, decoloración del producto farmacológico y pérdida de potencia sin un aumento proporcional de impurezas de

sustancias relacionadas con la psilocibina). Finalmente, dadas las propiedades psicodélicas de la psilocibina, debe administrarse como un producto farmacológico de dosis baja (por ejemplo, se puede usar 1 mg de psilocibina para algunas indicaciones). Por consiguiente, una formulación adecuada debe permitir el alojamiento de cargas de API bajas, pero proporcionar una uniformidad de contenido farmacéuticamente aceptable (según se mide mediante la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>).

[0005] La presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen psilocibina y métodos para prepararlas.

[0006] En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la potencia de la psilocibina en la composición y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relativas en la composición permanece en niveles industriales y farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, European Pharmacopeia, USP) en condiciones industriales y de almacenamiento farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, European Pharmacopeia, USP) y la psilocibina se proporciona con uniformidad de contenido farmacéuticamente aceptable (según se mide mediante la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>).

[0007] En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 % y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relacionadas es mayor que 97 %.

[0008] En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende: (a) mezclar de forma directa psilocibina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar una mezcla, y (b) rellenar una cápsula con la mezcla para proporcionar la composición farmacéutica, en donde la uniformidad del contenido de la composición cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- [0009] La **FIGURA 1** es una fórmula estructural numerada de psilocibina.
- [0010] La **FIGURA 2A** es un difractograma de XRPD del Polimorfo A.
- [0011] La **FIGURA 2B** es un difractograma de XRPD del Polimorfo A'.
- 5 [0012] La **FIGURA 2C** es un difractograma de XRPD del Polimorfo B.
- [0013] La **FIGURA 2D** es un difractograma de XRPD de un Hidrato A.
- [0014] La **FIGURA 2E** es un difractograma de XRPD de un solvato de etanol.
- [0015] La **FIGURA 2F** es un difractograma de XRPD del producto obtenido durante el desarrollo del proceso (superior), comparado con los difractogramas del Polimorfo A' (centro) y el
- 10 Polimorfo B (inferior).
- [0016] La **FIGURA 3A** es un termograma de DSC y TGA del Polimorfo A.
- [0017] La **FIGURA 3B** es un termograma de DSC y TGA del Polimorfo A'.
- [0018] La **FIGURA 3C** es un termograma de DSC del Polimorfo B.
- [0019] La **FIGURA 3D** es un termograma de DSC y TGA del Hidrato A.
- 15 [0020] La **FIGURA 3E** es un termograma de DSC y TGA del solvato de etanol.
- [0021] La **FIGURA 4** es un diagrama de fase de la forma que muestra la interrelación de la forma en los sistemas basados en agua.
- [0022] La **FIGURA 5** es un espectro de ^1H NMR de psilocibina.
- [0023] La **FIGURA 6** es un espectro de ^{13}C NMR de psilocibina.
- 20 [0024] La **FIGURA 7** es un espectro de FT-IR de psilocibina.
- [0025] La **FIGURA 8** es un espectro de masas de psilocibina.
- [0026] La **FIGURA 9** muestra un ejemplo no taxativo de un diagrama de flujo de proceso para la preparación de cápsulas de psilocibina de la presente descripción.
- [0027] La **FIGURA 10** muestra el gráfico de ensayo promedio para la composición de control
- 25 del estudio de estabilidad del Ejemplo 4.
- [0028] La **FIGURA 11** muestra el gráfico de ensayo promedio para la composición de SMCC de bajo nivel del estudio de estabilidad del Ejemplo 4.
- [0029] La **FIGURA 12** muestra el gráfico de ensayo promedio para la composición en cápsula de 1 mg del estudio de estabilidad del Ejemplo 4.
- 30 [0030] La **FIGURA 13** muestra el gráfico de ensayo promedio para la composición en cápsula de 5 mg del estudio de estabilidad del Ejemplo 4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0031] A lo largo de esta descripción, se hace referencia a varias patentes, solicitudes de patentes, publicaciones (incluidas publicaciones que no son patentes). Las descripciones de estas patentes, solicitudes de patentes y publicaciones en su totalidad se incorporan a esta descripción mediante referencia para todos los fines a efectos de describir más completamente el estado de la técnica que los expertos conocen a partir de la fecha de esta descripción. La presente descripción prevalecerá en caso de que haya cualquier incongruencia entre las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas y la presente descripción.

[0032] Por conveniencia, en la presente se recopilan ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones. A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente descripción tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción.

[0033] El término «alrededor de», cuando precede inmediatamente a un valor numérico significa un intervalo (por ejemplo, más o menos el 10 % de ese valor). Por ejemplo, «alrededor de 50» puede significar de 45 a 55, «alrededor de 25 000» puede significar 22 500 a 27 500, etc., a menos que el contexto de la descripción indique lo contrario, o no sea coherente con tal interpretación. Por ejemplo, en una lista de valores numéricos tales como «alrededor de 49, alrededor de 50, alrededor de 55, ...», «alrededor de 50» significa un intervalo que se extiende hasta menos de la mitad de los intervalos entre los valores anteriores y posteriores, por ejemplo, más de 49.5 a menos de 52.5. Además, las expresiones menos de alrededor de» un valor o «más de alrededor de» un valor deben comprenderse en función de la definición del término «alrededor de» que se proporciona en la presente. De manera similar, el término «alrededor de», cuando precede a una serie de valores numéricos o a un intervalo de valores (por ejemplo, «alrededor de 10, 20, 30» o «alrededor de 10-30») hace referencia, respectivamente, a todos los valores de la serie, o a los extremos del intervalo.

[0034] El término «equilibrio de masa de psilocibina y sustancias relacionadas», tal como se usa en la presente, significa la suma de psilocibina y sus sustancias relacionadas (es decir, psilocina e impurezas no identificadas definidas por sus tiempos de retención relativos (RRT)), según se

determina mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, el equilibrio de masa se determina en base al % en peso. En algunas modalidades, las impurezas no identificadas definidas por sus tiempos de retención relativos se seleccionan del grupo que consiste en alrededor de RRT 0.85, alrededor de RRT 1.25, alrededor de RRT 1.38, alrededor de RRT 1.44, y alrededor de RRT 1.51, según se determina mediante el uso del método de HPLC de sustancia relacionada. Las siguientes condiciones de HPLC («método de HPLC de sustancia relacionada») pueden usarse para determinar el equilibrio de masa de la psilocibina y las sustancias relacionadas de la composición de la presente descripción:

Columna Waters Xbridge C18, 3.5 µm, 4.6 x 150 mm

Temperatura de la columna 30 °C

Velocidad de flujo 1.0 mL/min

Longitud de onda (UV) 267 nm

Volumen de inyección 20 µL

Tiempo de procesamiento 27 minutos

Fase móvil A Agua : Metanol : TFA - 95:5:0.1

Fase móvil B Metanol : Agua: TFA - 95:5:0.1

Preparación del diluyente Agua : Metanol - 95:5

Gradiente (% v/v)	Tiempo		
	(min)	%A	%B
	0	100	0
	2	100	0
	15	0	100
	20	0	100
	20.1	100	0
	27	100	0

[0035] Los términos «cantidad eficaz» y «cantidad terapéuticamente eficaz» se usan de forma indistinta en esta descripción y hacen referencia a una cantidad de un compuesto, o una sal, solvato o éster de este, que, cuando se administra a un paciente, es capaz de lograr el resultado previsto. Por ejemplo, una cantidad eficaz de psilocibina es esa cantidad necesaria para reducir al menos un síntoma de la depresión en un paciente. La cantidad real que comprende la

«cantidad eficaz» o la «cantidad terapéuticamente eficaz» variará según una serie de condiciones que incluyen, de modo no taxativo, la gravedad del trastorno, el tamaño y la salud del paciente y la vía de administración. Un médico experto puede determinar fácilmente la cantidad apropiada mediante el uso de métodos conocidos en la técnica médica.

5 **[0036]** Tal como se usa en la presente, «sustancialmente ausente», con referencia al pico del difractograma de XRPD, significa que el pico tiene una intensidad relativa en comparación con un pico de referencia presente en el difractograma de menos de alrededor de 5 %, menos de alrededor de 4 %, menos de alrededor de 3 %, menos de alrededor de 2 %, o menos de alrededor de 1 % de la intensidad del pico de referencia, o que el pico no es detectable.

10 **[0037]** Tal como se usan en la presente, los términos «sujeto» y «paciente» se usan de forma indistinta.

[0038] El término «tratar», tal como se usa en la presente, con respecto a un paciente, hace referencia a la mejora de al menos un síntoma del trastorno del paciente. El tratamiento puede ser mejorar o al menos mejorar parcialmente un trastorno.

15 **[0039]** El término «efecto terapéutico», tal como se usa en la presente, hace referencia a un efecto deseado o beneficioso proporcionado por el método y/o la composición. Por ejemplo, el método para tratar la depresión proporciona un efecto terapéutico cuando el método reduce al menos un síntoma de la depresión en un paciente.

20 **[0040]** Los difractogramas de XRPD y las posiciones de los picos de XRPD pueden adquirirse mediante el uso de radiación de Cu K α .

[0041] Los termogramas de DSC y los termogramas de TGA pueden adquirirse mediante el uso de una velocidad de calentamiento de 20 °C/min.

25 **[0042]** Todas las enfermedades y trastornos enumerados en la presente se definen como se describe en el Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM-5), publicado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, o en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD), publicada por la Organización Mundial de la Salud.

30 **[0043]** Tal como se usan en la presente, los siguientes términos del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) se consideran eventos adversos que son psicodélicos en la naturaleza: alteración del estado de ánimo, alteración del estado de conciencia, autoscopia, percepción delirante, desinhibición, disociación, trastorno de identidad disociativo, estado de ensueño, trastorno emocional, estado de ánimo eufórico, sensaciones anormales, alucinación,

hiperacusia, hiperestesia, hipoestesia, ilusión, paranoia, parosmia, fotofobia, alteración sensorial, alteración de la percepción del tiempo, pensamientos anormales, sinestesia, angustia psicótica inducida por sustancias y alucinación y alucinación somática.

[0044] En la presente se usaron las siguientes abreviaturas:

- 5 DSC - Calorimetría diferencial de barrido
- TA - temperatura ambiente
- TBME - metil terc-butil éter
- TGA - Análisis termogravimétrico
- THF - tetrahidrofurano
- 10 RRT - tiempo de retención relativo
- wrt - con respecto a
- XRPD - Difracción de rayos en polvo

Formas cristalinas de psilocibina

- 15 **[0045]** Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden incluir una o más de las psilocibinas cristalinas descritas en la patente estadounidense N.º 10,519,175, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia para todos los fines.

Polimorfo A

- 20 **[0046]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas en donde la psilocibina es el Polimorfo A cristalino (o «Polimorfo A»).

- [0047]** De acuerdo con la presente descripción, la psilocibina usada tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la psilocibina usada tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable y es amorfa. En algunas modalidades, la psilocibina usada tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable y es cristalina. En algunas
- 25 modalidades, la psilocibina usada tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable y es el Polimorfo A cristalino.

[0048] En algunas modalidades, la psilocibina cristalina se caracteriza por uno o más de:

- (a) picos en un difractograma de XRPD en 11.5, 12.0 y 14.5 °2θ±0.1°2θ; y/ o
- (b) un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una primera temperatura inicial
- 30 de entre 145 °C y 165 °C y una segunda temperatura inicial de entre 205 °C y 220 °C.

[0049] En algunas modalidades, la psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos

un pico adicional en 19.7, 20.4, 22.2, 24.3 o 25.7 °2θ±0.1°2θ.

[0050] En algunas modalidades, la psilocibina cristalina se caracteriza por tener: (a) un contenido de agua < 0.5 % p/p; o (b) < 0.5 % p/p de pérdida en el termograma de TGA entre 25 °C y 200 °C.

5 **[0051]** En algunas modalidades, la psilocibina tiene una pureza química mayor que 97 % y no tiene ninguna impureza mayor que 1 %, según se determina mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la psilocibina tiene una pureza química mayor que 97 % según HPLC, y no tiene ninguna impureza mayor que 1%, incluido el ácido fosfórico, según se mide mediante ³¹P NMR, y psilocina, según se determina mediante HPLC.

10 **[0052]** En algunas modalidades, la impureza del ácido fosfórico, y cualquier otra impureza que pueda estar presente, están presentes en una cantidad menor que 0.5 %, a menor que 0.4 %, 0.3 %, a 0.2 % o menos.

[0053] En algunas modalidades, la psilocibina es el Polimorfo A y se caracteriza por al menos un pico adicional en un difractograma de XRPD en 17.5 °2θ±0.1°2θ, dicho pico tiene una
15 intensidad relativa en comparación con el pico en 14.5 °2θ±0.1°2θ de al menos 5%.

[0054] En algunas modalidades, la psilocibina es el Polimorfo A y se caracteriza por al menos un pico adicional en un difractograma de XRPD en 17.5 °2θ±0.1°2θ, dicho pico tiene una intensidad relativa en comparación con el pico en 14.5 °2θ±0.1°2θ de al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, a 8 %, y 9 % a al menos 10 %.

20 **[0055]** En algunas modalidades, la psilocibina es el Polimorfo A y se caracteriza por picos de XRPD en 11.5±0.1, 12.0±0.1, 14.5±0.1, 17.5±0.1, y 19.7±0.1 °2θ. En algunas modalidades, la psilocibina es el Polimorfo A y se caracteriza por picos de XRPD en 11.5±0.1, 12.0±0.1, 14.5±0.1, 17.5±0.1, y 19.7±0.1 °2θ, y la psilocibina tiene una pureza química mayor que 97 % y no tiene ninguna impureza mayor que 1 %, según se determina mediante análisis de HPLC.

25 **[0056]** En algunas modalidades, la psilocibina es el Polimorfo A y tiene: (a) un difractograma de XRPD sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 2A**; y/ o (b) un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 3A**.

[0057] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina tiene cristales relativamente grandes uniformes en forma de varilla con un intervalo de tamaño de 50 a 200 micrómetros.

30 **[0058]** En algunas modalidades descritas en la presente, el Polimorfo A de psilocibina presenta un difractograma de XRPD caracterizado por el difractograma resumido en la Tabla 1. En

algunas modalidades descritas en la presente, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 3 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 4 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 5 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 6 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 8 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 10 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina comprende al menos 15 picos de ($\pm 0.1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1. Un pico en alrededor de $17.5, ^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ distingue el Polimorfo A de psilocibina del Polimorfo A', en el que el pico está ausente o sustancialmente ausente (es decir, tiene una intensidad relativa en comparación con el pico en $14.5 ^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ menor que 2 %, o menor que 1 %).

Tabla 1. Posiciones de los picos de XRPD para el Polimorfo A

Posición [$^\circ 2\theta$]	Intensidad relativa [%]
5.6	8.42
11.5	13.05
12.0	26.45
14.5	100
17.5	10.71
19.7	37.29
20.4	20.06
22.2	17.83
23.2	6.99
24.3	17.93
25.7	16.4
26.8	3.15

Posición [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
27.8	4.54
29.7	9.53
31.2	6.51
32.6	2.45
33.7	1.75

[0059] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 11.5 , 12.0 , 14.5 , y $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos un pico adicional que aparece en 19.7 , 20.4 , 22.2 , 24.3 o $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos dos picos adicionales que aparecen en 19.7 , 20.4 , 22.2 , 24.3 o $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos tres picos adicionales que aparecen en 19.7 , 20.4 , 22.2 , 24.3 o $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En aun una modalidad adicional, el Polimorfo A de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD sustancialmente igual al difractograma de XRPD que se muestra en la **FIGURA 2A**.

[0060] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 14.5 y $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$, donde el pico a $17.5^{\circ}2\theta$ tiene una intensidad que es al menos 5 % de la intensidad del pico en $14.5^{\circ}2\theta$, o al menos 6 %, hasta al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, a al menos 10 %.

[0061] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina está ausente o sustancialmente ausente en los picos de un difractograma de XRPD en 10.1 . Por «sustancialmente ausente» se entiende que cualquier pico de difractograma de XRPD en 10.1 es menor que 2 % de la intensidad del pico en $14.5^{\circ}2\theta$, tal como menor que 1 %, o no es detectable en el difractograma de XRPD.

[0062] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza por un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una primera temperatura inicial de entre 145°C y 165°C , tal como de entre 145 y 160°C , o tal como de entre 145 y 155°C y una segunda temperatura inicial de entre 205 y 220°C , tal como de entre 210 y 220°C , tal como de

entre 210 y 218 °C, o tal como de entre 210 y 216 °C.

[0063] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina presenta un termograma de DSC sustancialmente igual al termograma de DSC de la **FIGURA 3A**.

[0064] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza por tener un contenido de agua < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, o tal como < 0.1 % p/p. El experto en la técnica podría conocer métodos para determinar el contenido de agua de un compuesto, por ejemplo, titulación de Karl Fischer. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina se caracteriza por tener una pérdida < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, tal como < 0.1 % p/p, en el termograma de TGA entre la temperatura ambiente, tal como alrededor de 25 °C, y 200 °C. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina pierde menos de 2 % en una prueba de pérdida por secado, tal como menos de 1 % en peso, tal como menos de 0.5 % en peso. La prueba de pérdida por secado se realiza a 70 °C.

[0065] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina es un sólido de color blanco a blancuzco.

[0066] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Polimorfo A de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97 %, tal como mayor que 98 %, o tal como mayor que 99 %, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, hasta 0.3 % a 0.2 %, o menos, incluido el ácido fosfórico, según se mide mediante ³¹P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97 % del área, mayor que 98 % del área o mayor que 99 % del área, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 % del área, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no

contiene psilocina en un nivel mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 %, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no

contiene psilocina en un nivel mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no contiene ácido

fosfórico en un nivel mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante ^{31}P NMR.

En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina tiene un ensayo químico de al menos 95 % en peso, tal como al menos 96 % en peso, o tal como al menos 98 % en peso.

[0067] En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, o mayor que 0.2 %, incluido el ácido fosfórico, según se determina mediante ^{31}P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, mayor que 0.2 % o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico en un nivel mayor que 2 % en peso, mayor que 1.75 % en peso, mayor que 1.5 % en peso, mayor que 1.25 % en peso, mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % en peso, mayor que 0.3 % en peso, mayor que 0.2 % en peso, o menos, según se determina mediante ^{31}P NMR.

Polimorfo A'

[0068] De manera alternativa la psilocibina cristalina puede tener la forma del Polimorfo A', caracterizado por uno o más de:

(a) picos en un difractograma de XRPD en 11.5, 12.0 y 14.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$, pero con ausencia o ausencia sustancial de un pico en 17.5 $^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$;

(b) que tiene una primera temperatura inicial de entre 145 $^{\circ}\text{C}$ y 165 $^{\circ}\text{C}$ y una segunda temperatura inicial de entre 205 $^{\circ}\text{C}$ y 220 $^{\circ}\text{C}$.

[0069] La ausencia sustancial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ significa que el pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ (si está presente) tiene una intensidad relativa, en comparación con un pico $14.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$, menor que 5 %, en algunas modalidades, menor que 4 %, hasta menor que 3 %, a 2 %, 1 % o menos.

- 5 **[0070]** En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD caracterizado por el difractograma resumido en la Tabla 2. En algunas modalidades descritas en la presente, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 3 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 4 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 5 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 6 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 8 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 10 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 15 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 20 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero la con ausencia o ausencia parcial de un pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina comprende al menos 25 picos de $(\pm 0.1^\circ 2\theta)$ de la Tabla 2, pero el pico en $17.5^\circ 2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ está ausente o sustancialmente ausente.

Tabla 2. Posiciones de los picos de XRPD para el Polimorfo A'

Posición [$^\circ 2\theta$]	Intensidad relativa [%]
5.5	4.89
10.1	4.09
11.5	22.05

Posición [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
12.0	22.77
14.5	100
14.9	11.29
17.5	1.08
18.7	2.44
19.4	23.02
19.6	33.7
20.3	17.01
21.1	12.08
21.6	8.51
22.2	15.54
22.6	8.78
23.1	10.11
24.3	21.83
25.1	4.36
25.8	15.4
26.3	4.28
26.8	2.86
27.8	5.96
28.6	1.91
29.7	10.56
31.1	7.35
32.6	3.72
33.8	1.54

[0071] En algunas modalidades, el polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 11.5 , 12.0 y $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$, pero con la ausencia sustancial de un pico en $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En algunas modalidades, el polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos un pico adicional que aparece en 19.7 , 20.4 , 22.2 , 24.3 o

25.7 °2θ±0.1°2θ. En algunas modalidades, el polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos dos picos adicionales que aparecen en 19.7, 20.4, 22.2, 24.3 o 25.7 °2θ±0.1°2θ. En algunas modalidades, el polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por y se distingue del polimorfo A por la presencia de un pico que aparece en 10.1 °2θ ± 0.1°2θ. En aun una modalidad adicional, el polimorfo A' de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD sustancialmente igual al difractograma de XRPD que se muestra en la **FIGURA 2B**.

[0072] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 14.5 y 17.5°2θ±0.1°2θ, en donde la intensidad del pico en 17.5°2θ es menor que 5 % de la intensidad del pico en 14.5°2θ, tal como menor que 4 %, tal como menor que 3 %, tal como menor que 2 %, tal como menor que 1 %, o tal como alrededor de 1 %.

[0073] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 10.1 y 14.5°2θ±0.1°2θ, en donde la intensidad del pico en 10.1°2θ es menor que 1 % de la intensidad del pico en 14.5°2θ, tal como al menos 2 %, tal como al menos 3 %, o tal como alrededor de 4 %.

[0074] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una primera temperatura inicial de entre 145 °C y 165 °C, tal como de entre 145 y 160 °C, o tal como de entre 145 y 155 °C y una segunda temperatura inicial de entre 205 y 220 °C, tal como de entre 210 y 220 °C, tal como de entre 210 y 218 °C, o tal como de entre 210 y 216 °C. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina presenta un termograma de DSC sustancialmente igual al termograma de DSC de la **FIGURA 3B**.

[0075] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por tener un contenido de agua < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, o tal como < 0.1 % p/p. El experto en la técnica podría conocer métodos para determinar el contenido de agua de un compuesto, por ejemplo, titulación de Karl Fischer. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina se caracteriza por tener una pérdida < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, tal como < 0.1 % p/p, en el termograma de TGA entre la temperatura ambiente, tal como 25 °C, y 200 °C. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina pierde menos de 2 % en una

prueba de pérdida por secado, tal como menos de 1 % en peso, tal como menos de 0.5 % en peso. La prueba de pérdida por secado se realiza a 70 °C.

[0076] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina es un sólido de color blanco a blancuzco.

5 **[0077]** Los difractogramas de XRPD y las posiciones de los picos de XRPD se adquieren mediante el uso de radiación de Cu K α .

[0078] Los termogramas de DSC y TGA se adquieren mediante el uso de una velocidad de calentamiento de 20 °C/min.

10 **[0079]** En algunas modalidades, se proporciona el Polimorfo A o el Polimorfo A' de psilocibina cristalina de alta pureza, que presenta un difractograma de XRPD sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 2A** o **2B** y un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 3A** o **3B**, o una mezcla de estos.

15 **[0080]** En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD tal como se ilustra en la **FIGURA 2A** y un termograma de DSC tal como se ilustra en la **FIGURA 3A**.

[0081] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 2B** y un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 3B**.

20 **[0082]** En algunas modalidades, el Polimorfo A de psilocibina cristalina de alta pureza se caracteriza por un difractograma de XRPD sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 2A** y un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 3A**.

[0083] En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina de alta pureza se caracteriza por un difractograma de XRPD tal como se ilustra en la **FIGURA 2B** y un termograma de DSC tal como se ilustra en la **FIGURA 3B**.

25 **[0084]** El Polimorfo A (incluida su variante isoestructural, el Polimorfo A') (**FIGURAS 2A** y **2B**) difiere del Polimorfo B (**FIGURA 2C**), el Hidrato A (**FIGURA 2D**) y el solvato de etanol (**FIGURA 2E**: Solvato A), y la relación entre algunas de las formas diferentes se ilustra en la **FIGURA 4**.

30 **[0085]** El Polimorfo A' de psilocibina cristalina es un sólido blanco a blancuzco, y/o tiene una pureza química mayor que 97 %, en algunas modalidades, mayor que 98 %, y en algunas modalidades, mayor que 99 % según HPLC, y no tiene ninguna impureza mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.75 %, mayor

que 0.5 %, mayor que 0.4 %, hasta 0.3 % a 0.2%, o menos, incluido el ácido fosfórico, según se determina mediante ^{31}P NMR, y psilocina según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina tiene un ensayo químico de al menos 95 % en peso, tal como al menos 96 % en peso, o tal como al menos 98 % en peso.

5 **[0086]** En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97 %, tal como mayor que 98 %, o tal como mayor que 99 %, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, mayor que 0.2 %, o menos, incluido el ácido fosfórico, según se determina mediante ^{31}P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 % del área, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, mayor que 0.2 % o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 %, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo A' de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico en un nivel mayor que 2 % en peso, mayor que 1.75 % en peso, mayor que 1.5 % en peso, mayor que 1.25 % en peso, mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % en peso, mayor que 0.3 % en peso, mayor que 0.2 % en peso, o menos, según se mide mediante ^{31}P NMR.

30 **[0087]** El calentamiento del Polimorfo A o A' da como resultado un evento endotérmico que tiene una temperatura inicial de alrededor de 150 °C correspondiente a la transición sólido-sólido del Polimorfo A o el Polimorfo A' al Polimorfo B. El calentamiento continuo del sólido

resultante, es decir, el Polimorfo B, da como resultado un segundo evento endotérmico correspondiente a un punto de fusión que tiene una temperatura inicial de entre 205 y 220 °C (véanse las **FIGURAS 3A y 3B**).

5 Hidrato A

[0088] En algunas modalidades, se proporciona una forma cristalina de psilocibina, el Hidrato A, caracterizado por uno o más de:

- (a) picos en un difractograma de XRPD en 8.9 , 12.6 y $13.8^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$; y/ o
- (b) un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una primera temperatura inicial de entre 90 °C y 100 °C, una segunda temperatura inicial de entre 100 °C y 120 °C, y una tercera temperatura inicial de entre 210 °C y 220 °C.

[0089] El difractograma de XRPD puede presentar al menos un pico adicional en 6.5 , 12.2 , 19.4 , 20.4 o $20.8^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$.

[0090] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina presenta un difractograma de XRPD caracterizado por el difractograma resumido en la Tabla 3. En algunas modalidades descritas en la presente, el Hidrato A de psilocibina cristalina comprende al menos 3 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina comprende al menos 4 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina comprende al menos 5 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina comprende al menos 8 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina comprende al menos 10 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3.

Tabla 3. Posiciones de los picos de XRPD para el Hidrato A

Posición [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
5.6	14.4
6.5	18.84
8.9	100
12.2	11.51

Posición [°2 θ]	Intensidad relativa [%]
12.6	18.65
13.8	44.22
16.2	21.22
18.9	6.62
19.4	38.68
20.4	21.32
20.8	19.73
21.5	20.75
22.3	12.8
22.5	19.38
23.1	47.53
23.5	25.79
24.3	5.62
24.8	14.62
25.4	5.27
26.9	6.53
27.9	7.82
28.4	5.78
29.0	5.09
29.7	4.83
32.1	8.27
32.8	4.81
33.4	3.74
34.2	5.96

[0091] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 8.9, 12.6, y 13.8°2 θ ±0.1°2 θ . En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos un pico que aparece en 6.5,

12.2, 19.4, 20.4 o $20.8^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos dos picos que aparecen en 6.5, 12.2, 19.4, 20.4 o $20.8^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$. En aun una modalidad adicional, el Hidrato A de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD sustancialmente igual al difractograma de XRPD que se muestra en la **FIGURA 2D**.

[0092] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza por un evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una primera temperatura inicial de entre 85°C y 105°C , tal como de entre 90°C y 100°C , tal como a alrededor de 96°C ; una segunda temperatura inicial de entre 100°C y 120°C , tal como entre 105°C y 115°C , tal como a alrededor de 109°C ; una tercera temperatura inicial de entre 205 y 220°C , tal como de entre 210 y 220°C , tal como de entre 210 y 218°C , o tal como de entre 210 y 216°C , tal como a alrededor de 216°C . En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina presenta un termograma de DSC sustancialmente igual al termograma de DSC de la **FIGURA 3D**.

[0093] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza por tener un contenido de agua de entre 10% y 18% , tal como entre 12% y 16% , o tal como alrededor de 13% . El experto en la técnica podría conocer métodos para determinar el contenido de agua de un compuesto, por ejemplo, titulación de Karl Fischer. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina se caracteriza por tener una pérdida de peso en el termograma de TGA de entre 10% y 18% , tal como entre 12% y 16% , o tal como alrededor de 13% , entre la temperatura ambiente, tal como alrededor de 25°C , a 120°C .

[0094] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Hidrato A de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97% , tal como mayor que 98% , o tal como mayor que 99% , según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1% , mayor que 0.5% , mayor que 0.4% , hasta 0.3% a 0.2% , o menos, incluido el ácido fosfórico, según se mide mediante ^{31}P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97% del área, mayor que 98% del área o mayor que 99% del área, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1% del área, mayor que 0.5% del área, mayor que 0.4% del área, hasta 0.3% del área a 0.2% del área, o menos, según se determina

mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 % del área, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se determina

5 mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 %, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no contiene
10 psilocina en un nivel mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico en un nivel mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante ³¹P NMR. En algunas
15 modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina tiene un ensayo químico de al menos 95 % en peso, tal como al menos 96 % en peso, o tal como al menos 98 % en peso.

[0095] En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, o mayor que 0.2 %, incluido el ácido fosfórico,
20 según se determina mediante ³¹P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, mayor que 0.2 % o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Hidrato A de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico
25 en un nivel mayor que 2 % en peso, mayor que 1.75 % en peso, mayor que 1.5 % en peso, mayor que 1.25 % en peso, mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % en peso, mayor que 0.3 % en peso, mayor que 0.2 % en peso, o menos, según se determina mediante ³¹P NMR.

Polimorfo B

[0096] En algunas modalidades, se proporciona una forma cristalina de psilocibina, el Polimorfo B, caracterizado por uno o más de:

(a) picos en un difractograma de XRPD en 11.1, 11.8 y $14.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$; y/ o

5 (b) un único evento endotérmico en un termograma DSC que tiene una temperatura inicial de entre 205 y 220 °C.

[0097] El difractograma de XRPD puede presentar al menos un pico adicional en 14.9, 15.4, 19.3, 20.0 o $20.6^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$.

10 **[0098]** En algunas modalidades, el difractograma de XRPD es sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 2C**.

[0099] En algunas modalidades, el difractograma de DSC es sustancialmente tal como se ilustra en la **FIGURA 3C**.

15 **[0100]** En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina presenta un difractograma de XRPD caracterizado por el difractograma resumido en la Tabla 4. En algunas modalidades descritas en la presente, el Polimorfo B de psilocibina cristalina comprende al menos 3 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 4. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina comprende al menos 4 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 4. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina comprende al menos 5 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 4. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina comprende al menos 8 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 4. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina comprende al menos 10 picos de ($\pm 0.1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 4.

Tabla 4. Posiciones de los picos de XRPD para el Polimorfo B

Posición [°2 θ]	Intensidad relativa [%]
5.5	21.33
11.1	36.91
11.8	100.00
12.5	12.73
14.3	70.23

Posición [°2 Θ]	Intensidad relativa [%]
14.9	50.01
15.4	23.67
17.1	51.58
17.4	91.25
18.0	12.61
19.3	39.33
20.0	76.61
20.6	50.26
21.5	20.77
22.3	40.19
23.9	13.32
24.3	16.03
25.3	32.94
28.3	7.60
28.9	17.89
29.3	8.96
31.3	6.57
32.2	6.90
33.8	2.37

[0101] En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza por picos de difractograma de XRPD en 11.1, 11.8, y 14.3°2 Θ ±0.1°2 Θ . En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos un pico que aparece en 14.9, 15.4, 19.3, 20.0 o 20.6°2 Θ ±0.1°2 Θ . En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza, además, por al menos dos picos que aparecen en 14.9, 15.4, 19.3, 20.0 o 20.6°2 Θ ±0.1°2 Θ . En aun una modalidad adicional, el Polimorfo B de psilocibina cristalina presenta un difractograma de XRPD sustancialmente igual al difractograma de XRPD que se muestra en la **FIGURA 2C**.

[0102] En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza por un único evento endotérmico en un termograma de DSC que tiene una temperatura inicial de entre 205 y 220 °C, tal como entre 210 y 220 °C, tal como entre 210 y 218 °C, o tal como entre 210 y 216 °C. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina presenta un termograma de DSC sustancialmente igual al termograma de DSC de la **FIGURA 3C**.

[0103] En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza por tener un contenido de agua < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, o tal como < 0.1 % p/p. El experto en la técnica podría conocer métodos para determinar el contenido de agua de un compuesto, por ejemplo, titulación de Karl Fischer. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina se caracteriza por tener una pérdida < 0.5 % p/p, tal como < 0.4 % p/p, tal como < 0.3 % p/p, tal como < 0.2 % p/p, tal como < 0.1 % p/p, en el termograma de TGA entre la temperatura ambiente, tal como alrededor de 25 °C, y 200 °C. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina pierde menos de 2 % en una prueba de pérdida por secado, tal como menos de 1 % en peso, tal como menos de 0.5 % en peso. La prueba de pérdida por secado se realiza a 70 °C.

[0104] En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina tiene una pureza química farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el Polimorfo B de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97 %, tal como mayor que 98 %, o tal como mayor que 99 %, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, hasta 0.3 % a 0.2 %, o menos, incluido el ácido fosfórico, según se mide mediante ³¹P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina tiene una pureza química mayor que 97 % del área, mayor que 98 % del área o mayor que 99 % del área, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 % del área, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se

determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 % del área, mayor que 1.75 % del área, mayor que 1.5 % del área, mayor que 1.25 %, mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, mayor que 0.3 % del área, mayor que 0.2 % del área, o menos, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 1 % del área, mayor que 0.5 % del área, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico en un nivel mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % del área, hasta 0.3 % del área a 0.2 % del área, o menos, según se determina mediante ^{31}P NMR. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina tiene un ensayo químico de al menos 95 % en peso, tal como al menos 96 % en peso, o tal como al menos 98 % en peso.

[0105] En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no tiene ninguna impureza mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, o mayor que 0.2 %, incluido el ácido fosfórico, según se determina mediante ^{31}P NMR, y psilocina, según se mide mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no contiene psilocina en un nivel mayor que 2 %, mayor que 1.75 %, mayor que 1.5 %, mayor que 1.25 %, mayor que 1 %, mayor que 0.5 %, mayor que 0.4 %, mayor que 0.3 %, mayor que 0.2 % o menos, según se determina mediante HPLC. En algunas modalidades, el Polimorfo B de psilocibina cristalina no contiene ácido fosfórico en un nivel mayor que 2 % en peso, mayor que 1.75 % en peso, mayor que 1.5 % en peso, mayor que 1.25 % en peso, mayor que 1 % en peso, mayor que 0.5 % en peso, mayor que 0.4 % en peso, mayor que 0.3 % en peso, mayor que 0.2 % en peso, o menos, según se determina mediante ^{31}P NMR.

[0106] La psilocibina en la forma del Polimorfo A o A' tiene las propiedades generales ilustradas en la Tabla 5, a continuación:

Tabla 5.

Aspecto:	Sólido blanco a blancuzco
Evento endotérmico principal en DSC (temperatura inicial) (correspondiente	210-215 °C

a la fusión):	
Higroscopicidad:	La psilocibina forma el Hidrato A a alta humedad y cuando se agrega al agua, pero el agua de hidratación se pierde rápidamente durante el secado. Por lo tanto, se desarrolla la forma anhidra.
Forma cristalina:	Polimorfo A y/o A' anhidro
pKa (calculada):	1.74, 6.71, 9.75
Solubilidad	<i>aprox.</i> 15 mg/ml en agua

[0107] La psilocibina se ajusta a los espectros tal como se indica en la Tabla 6, a continuación, y se ilustra en los espectros de las **FIGURAS 5-8**.

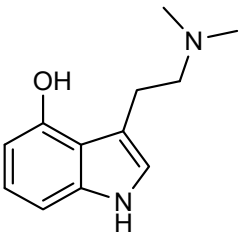
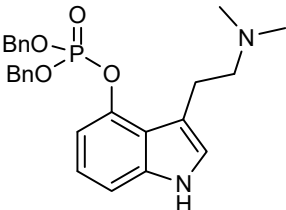
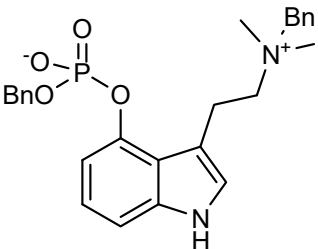
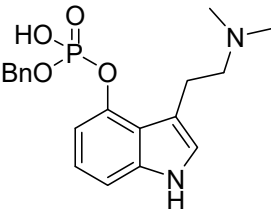
5 **Tabla 6.**

Técnica	Conclusiones
NMR de protones (^1H) y carbono (^{13}C)	la asignación del espectro de protones (FIGURA 5) y de carbono (FIGURA 6) con concordantes con la psilocibina.
Espectroscopía de FT-infrarrojos (FT-IR)	La asignación del espectro de FT-IR (FIGURA 7) es concordante con la psilocibina.
Espectroscopía de masas (MS)	La asignación del espectro de masas (FIGURA 8) es concordante con la psilocibina.

[0108] La alta pureza se logra mediante un control cuidadoso de las condiciones de reacción para garantizar que las impurezas orgánicas potenciales se reduzcan significativamente.

[0109] Las impurezas conocidas y potenciales en la psilocibina se muestran en la Tabla 7, a continuación:

Tabla 7.

Impureza	Tiempo de retención relativo (RRT)	Estructura	Origen
Psilocina	1.65		Material de partida (etapa 3). También generado mediante hidrólisis de psilocibina. Solo se observó impureza significativa en lotes de psilocibina.
Etapa 4A			Producto inicial formado en la reacción de la etapa 4. Se convierte en la etapa 4 al agitar en THF. Se convierte en psilocibina en la etapa 5.
Etapa 4	2.74		Intermedio
N-Bencilado etapa 4			Identificado por MS en la Etapa 4. Se convierte en psilocibina en la etapa 5.

Etapa 4 Impureza anhídrida			Identificado por MS en la Etapa 4. Se convierte en impureza de ácido pirofosfórico de la Etapa 5 en la etapa 5.
Etapa 5 Impureza del ácido pirofosfórico			Identificado por MS Se forma a partir del anhídrido de la etapa 4. Se elimina en la recristalización de la etapa 6 mediante una combinación de hidrólisis a psilocibina y aumento de solubilidad debido al grupo fosfato adicional.
Etapa 5 (intermedios)	1.89 y 2.45		Se forman 2 intermedios durante la hidrogenación. Posteriormente, estos se convierten en producto (estructuras basadas en química). Monitoreo y control en la reacción de la etapa 5.

Composiciones farmacéuticas de la presente descripción

[0110] La presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que contienen psilocibina que son estables cuando se almacenan durante períodos de tiempo prolongados.

[0111] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la potencia de la psilocibina en la composición y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relativas en la composición permanece en niveles industriales y farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, European Pharmacopeia, USP) en condiciones industriales y de almacenamiento farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, European Pharmacopeia, USP) y la psilocibina se proporciona con uniformidad de contenido farmacéuticamente aceptable (según se mide mediante la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>).

[0112] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 % y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relacionadas es mayor que 97 %.

[0113] En algunas modalidades, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses o seis meses, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 % y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relacionadas es mayor que 97 %. En algunas modalidades, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante dos meses, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 % y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relacionadas es mayor que 97 %. En algunas modalidades, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante el período de tiempo descrito, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 %, menos de 4 %, menos de 2 %, o menos de 1 %, y el equilibrio de masa de la psilocibina y las sustancias relacionadas en la composición es mayor que 97 %. En algunas modalidades, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante el período de tiempo descrito, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 %, menos de 4 %, menos de 2 %, o menos de 1 %, y el equilibrio de masa de la psilocibina y las sustancias relacionadas en la composición es mayor que 98 % o 99 %.

[0114] En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 % a 10 % en

peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, o alrededor de 10 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 % a 15 % en peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, o alrededor de 15 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 mg a 40 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 22 mg, 24 mg, 26 mg, 28 mg, 30 mg, 32 mg, 34 mg, 36 mg, 38 mg, o 40 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 mg a 25 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 22 mg, 24 mg, o 25 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 mg a 10 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, o 10 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 mg a 5 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, o 5 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 5 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende 10 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende 15 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 20 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 25 mg de psilocibina.

- [0115]** En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición es no menor que 97 %, no menor que 98 %, o no menor que 99 %, según se determina mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición no es menor que 97 %, según se determina mediante análisis de HPLC.
- [0116]** En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición es mayor que 97 %, mayor que 98 % o mayor que 99 %, según se determina mediante análisis de HPLC.

En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición es mayor que 97 %, según se determina mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición es mayor que 97 % y con ninguna impureza mayor que 2 %, según se determina mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la pureza química de la psilocibina en la composición es mayor que 97 % y con ninguna impureza mayor que 1 %, según se determina mediante análisis de HPLC.

[0117] En algunas modalidades, la psilocibina comprende una psilocibina cristalina. En algunas modalidades, la psilocibina cristalina es una psilocibina cristalina descrita en la patente estadounidense n.º 10,519,175, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia para todos los fines. En algunas modalidades, la psilocibina cristalina es el Polimorfo A de psilocibina cristalina. En algunas modalidades, la psilocibina cristalina es el Hidrato A de psilocibina cristalina. En algunas modalidades, la psilocibina cristalina es el Polimorfo A' de psilocibina cristalina. En algunas modalidades, la psilocibina cristalina es el Polimorfo B de psilocibina cristalina.

[0118] En algunas modalidades, la psilocibina comprende una psilocibina amorfa.

Excipientes farmacéuticamente aceptables:

[0119] En algunas modalidades, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0120] En algunas modalidades, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente no interactúa química o físicamente con un grupo funcional de la psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente no interactúa química o físicamente con el éster de fosfonato de la psilocibina. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que no forma un enlace covalente y/o enlace de hidrógeno con el éster de fosfonato de la psilocibina.

[0121] En algunas modalidades, la composición no contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente interactúe química o físicamente con un grupo funcional de la psilocibina. En algunas modalidades, la composición no contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente interactúe química o físicamente con el éster de fosfonato de la psilocibina. En algunas modalidades, la composición no contiene un

excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente forme un enlace covalente y/o enlace de hidrógeno con el éster de fosfonato de la psilocibina. En algunas modalidades, la composición no contiene un silicato inorgánico, dióxido de silicio o excipiente silicificado. En algunas modalidades, la composición no contiene silicato de calcio y aluminio, silicato de calcio, tierra diatomácea, silicato de magnesio, Perlita, silicato de potasio, aerogel de sílice, dióxido de silicio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de calcio y sodio, silicato de sodio, talco (silicato de magnesio básico) o silicato tricálcico. En algunas modalidades, la composición no contiene celulosa microcristalina silicificada.

[0122] En algunas modalidades, la composición no contiene un excipiente poli-hidroxilado, por ejemplo, un alcohol de azúcar o sacárido. En algunas modalidades, la composición no contiene polioles, manitol, xilitol, sacarosa, sorbitol o fructosa.

[0123] En algunas modalidades, la composición no contiene una base de calcio. En algunas modalidades, la composición no contiene carbonato de calcio o fosfato de calcio.

[0124] Tal como se señaló anteriormente, las composiciones de la presente descripción comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Diluyentes:

[0125] En algunas modalidades, la composición comprende un diluyente. En algunas modalidades, el diluyente es un material a base de almidón.

[0126] En algunas modalidades, el diluyente es almidón pregelatinizado. Tal como se menciona en la presente, el término «almidón pregelatinizado» hace referencia al almidón completamente pregelatinizado o parcialmente gelatinizado. En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado está parcialmente pregelatinizado.

[0127] En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado comprende almidón natural y polvo de almidón precompactado. En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado se produce mediante el proceso que comprende las etapas de fluidizar una mezcla que comprende almidón natural y polvo de almidón precompactado; y rociar una suspensión que comprende polvo de almidón precompactado sobre la mezcla fluidizada. El polvo de almidón precompactado también se caracteriza como un almidón parcialmente pregelatinizado. Sin embargo, este se distingue del almidón completamente pregelatinizado, ya que se conserva una cantidad significativa de almidón natural en el polvo de almidón precompactado.

[0128] El término «almidón natural» hace referencia al almidón que deriva directamente de cualquiera de una cantidad de fuentes vegetales. El almidón natural se extrae de fuentes vegetales (por ejemplo, maíz), con su estructura granular que se conserva sustancialmente intacta. El término «polvo de almidón precompactado» hace referencia al producto obtenido al someter un almidón natural granular no gelatinizado a compactación física con la posible entrada de energía térmica. Después de la compactación, el almidón se muele y se tamiza para producir un polvo de flujo libre.

[0129] En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado deriva del almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado deriva de almidón de maíz. En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado deriva de almidón de patata. En algunas modalidades, el almidón pregelatinizado deriva de almidón de trigo.

[0130] En algunas modalidades, el diluyente es Colorcon Starcap®, Roquette Lycatab® C, Roquette Lycatab® PGS, Grain Processing Corporation (GPC) Spress® B820, Cargil C☆ PharmGel™, Insta-starch, Seppic Sepistab™ ST 200, o DFE Pharma Prejel PAH P5. Starcap® es un almidón de maíz parcialmente pregelatinizado con propiedades físicas modificadas genéticamente. Starcap® puede describirse en base a sus características físicas, tales como un índice de Carr de alrededor de 21, una velocidad de flujo de alrededor de 5.6 g/s y un tamaño de partícula promedio de alrededor de 90 micrómetros. En algunas modalidades, la composición de la presente descripción comprende Starcap®. Starcap® se describe en la patente estadounidense n.º 7,186,293 y la patente E.P. N.º 1,861,427, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante referencia para todos los fines.

[0131] En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden un diluyente caracterizado por su tamaño de partícula promedio. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 40 a alrededor de 200 micrómetros, por ejemplo, alrededor de 40 micrómetros, alrededor de 45 micrómetros, alrededor de 50 micrómetros, alrededor de 55 micrómetros, alrededor de 60 micrómetros, alrededor de 65 micrómetros, alrededor de 70 micrómetros, alrededor de 75 micrómetros, alrededor de 80 micrómetros, alrededor de 85 micrómetros, alrededor de 90 micrómetros, alrededor de 95 micrómetros, alrededor de 100 micrómetros, alrededor de 105 micrómetros, alrededor de 110 micrómetros, alrededor de 115 micrómetros, alrededor de 120 micrómetros, alrededor de 125

micrómetros, alrededor de 130 micrómetros, alrededor de 135 micrómetros, alrededor de 140 micrómetros, alrededor de 145 micrómetros, alrededor de 150 micrómetros, alrededor de 155 micrómetros, alrededor de 160 micrómetros, alrededor de 165 micrómetros, alrededor de 170 micrómetros, alrededor de 175 micrómetros, alrededor de 180 micrómetros, alrededor de 185 micrómetros, alrededor de 190 micrómetros, alrededor de 195 micrómetros, o alrededor de 200 micrómetros, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 50 a alrededor de 120 micrómetros. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 60 a alrededor de 120 micrómetros. En algunas modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 90 micrómetros. En modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 100 micrómetros En modalidades, el tamaño de partícula promedio del diluyente es de alrededor de 150 micrómetros

[0132] En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden un diluyente caracterizado por sus propiedades de flujo, tales como el índice de Carr, la relación de Hausner o la velocidad de flujo.

[0133] En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 12 a alrededor de 25, por ejemplo, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18, alrededor de 19, alrededor de 20, alrededor de 21, alrededor de 22, alrededor de 23, o alrededor de 24, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es menor que alrededor de 11. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 12 a alrededor de 16. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 18 a alrededor de 21. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es menor que alrededor de 24. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 16. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 17. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 20. En algunas modalidades, el índice de Carr del diluyente es de alrededor de 21.

[0134] En algunas modalidades, la relación de Hausner del diluyente es de alrededor de 1.0 a alrededor de 1.6, por ejemplo, alrededor de 1.0, alrededor de 1.05, alrededor de 1.10, alrededor de 1.15, alrededor de 1.20, alrededor de 1.25, alrededor de 1.30, alrededor de 1.35, alrededor de 1.40, alrededor de 1.45, alrededor de 1.50, alrededor de 1.55, o alrededor de 1.60, incluidos

todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la relación de Hausner del diluyente es menor que alrededor de 1.6. En algunas modalidades, la relación de Hausner del diluyente es menor que alrededor de 1.2. En algunas modalidades, la relación de Hausner del diluyente es de 1.29.

- 5 **[0135]** En algunas modalidades, la velocidad de flujo del diluyente es de alrededor de 2 g/s a alrededor de 10 g/s, según se mide mediante un analizador de fluidez Sotax FT300 (configuración de vibración en 1.7 g), por ejemplo, alrededor de 2.00 g/s, alrededor de 2.25 g/s, alrededor de 2.50 g/s, alrededor de 2.75 g/s, alrededor de 3.00 g/s, alrededor de 3.25 g/s, alrededor de 3.50 g/s, alrededor de 3.75 g/s, alrededor de 4.00 g/s, alrededor de 4.25 g/s,10 alrededor de 4.50 g/s, alrededor de 4.75 g/s, alrededor de 5.00 g/s, alrededor de 5.25 g/s, alrededor de 5.50 g/s, alrededor de 5.75 g/s, alrededor de 6.00 g/s, alrededor de 6.25 g/s, alrededor de 6.50 g/s, alrededor de 6.75 g/s, alrededor de 7.00 g/s, alrededor de 7.25 g/s, alrededor de 7.50 g/s, alrededor de 7.75 g/s, alrededor de 8.00 g/s, alrededor de 8.25 g/s, alrededor de 8.50 g/s, alrededor de 8.75 g/s, alrededor de 9.00 g/s, alrededor de 9.25 g/s,15 alrededor de 9.50 g/s, alrededor de 9.75 g/s, o alrededor de 10.00 g/s, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la velocidad de flujo del diluyente es de alrededor de 3.6 g/s. En algunas modalidades, la velocidad de flujo del diluyente es de alrededor de 5.6 g/s. En algunas modalidades, la velocidad de flujo del diluyente es de alrededor de 8.5 g/s.
- 20 **[0136]** En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden un diluyente caracterizado por su densidad aparente. En algunas modalidades, la densidad aparente del diluyente es de alrededor de 0.40 g/mL a alrededor de 0.70 g/mL, por ejemplo, alrededor de 0.40 g/mL, alrededor de 0.41 g/mL, alrededor de 0.42 g/mL, alrededor de 0.43 g/mL, alrededor de 0.44 g/mL, alrededor de 0.45 g/mL, alrededor de 0.46 g/mL, alrededor de25 0.47 g/mL, alrededor de 0.48 g/mL, alrededor de 0.49 g/mL, alrededor de 0.50 g/mL, alrededor de 0.51 g/mL, alrededor de 0.52 g/mL, alrededor de 0.53 g/mL, alrededor de 0.54 g/mL, alrededor de 0.55 g/mL, alrededor de 0.56 g/mL, alrededor de 0.57 g/mL, alrededor de 0.58 g/mL, alrededor de 0.59 g/mL, alrededor de 0.60 g/mL, alrededor de 0.61 g/mL, alrededor de 0.62 g/mL, alrededor de 0.63 g/mL, alrededor de 0.64 g/mL, alrededor de 0.65 g/mL, alrededor de30 de 0.66 g/mL, alrededor de 0.67 g/mL, alrededor de 0.68 g/mL, alrededor de 0.69 g/mL, o alrededor de 0.70 g/mL, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas

modalidades, la densidad aparente del diluyente es de alrededor de 0.47 g/mL. En algunas modalidades, la densidad aparente del diluyente es de alrededor de 0.63 g/mL.

[0137] En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden un diluyente caracterizado por su contenido de humedad. En algunas modalidades, el contenido de humedad del diluyente es de alrededor de 1 % a alrededor de 20 %, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, o alrededor de 20 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, el contenido de humedad del diluyente es de alrededor de 6 %. En algunas modalidades, el contenido de humedad del diluyente es menor que alrededor de 15 %.

[0138] En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente, por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0139] En algunas modalidades, el diluyente es almidón pregelatinizado. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 85 % a 99 % de almidón pregelatinizado, por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 98 % de almidón pregelatinizado. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 94 % de almidón pregelatinizado. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 89 % de almidón pregelatinizado.

Lubricantes:

[0140] En algunas modalidades, la composición comprende un lubricante. En algunas

modalidades, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmoestearato de glicerilo, lauril estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, y aceite de ricino hidrogenado. En algunas modalidades, el lubricante es estearil fumarato de sodio.

[0141] En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5-2.0 % en peso de un lubricante, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0142] En algunas modalidades, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5 % a 2.0 % de estearil fumarato de sodio, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 % de estearil fumarato de sodio.

[0143] En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5-2 % en peso del lubricante, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

Deslizantes:

[0144] En algunas modalidades, la composición comprende un deslizante. En algunas modalidades, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en trihidrato de fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, dióxido de silicio coloidal en polvo, silicato de magnesio, dióxido de silicio, almidón, talco, y combinaciones de estos.

[0145] En algunas modalidades, el deslizante es silicato de calcio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5 % a 2 % de silicato de calcio, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 % de silicato de calcio.

[0146] En algunas modalidades, el deslizante es dióxido de silicio. En algunas modalidades, el deslizante es dióxido de silicio coloidal. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.1 % a 0.5 % de dióxido de silicio, por ejemplo, alrededor de 0.1 %, alrededor de 0.15 %, alrededor de 0.2 %, alrededor de 0.25 %, alrededor de 0.3 %, alrededor de 0.35 %, alrededor de 0.4 %, alrededor de 0.45 %, o alrededor de 0.5 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0147] En algunas modalidades, el deslizante es silicato de magnesio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5 % a 2 % de silicato de magnesio, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 % de silicato de magnesio.

[0148] En algunas modalidades, el deslizante es talco. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 10 % de talco, por ejemplo, alrededor de 1.0 %, alrededor de 2.0 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 9.0 %, o alrededor de 10.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

Desintegrantes:

[0149] En algunas modalidades, la composición comprende un desintegrante. En algunas modalidades, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón (por ejemplo,

- almidón pregelatinizado), glicolato de almidón sódico, povidona, crospovidona, croscarmelosa de sodio, polarina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, alginato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, celulosa, quitosano, dióxido de silicio coloidal (SiO_2), docusato sódico, goma guar, y
- 5 combinaciones de estos. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.1 % a alrededor de 98 % de desintegrante, por ejemplo, alrededor de 0.1 %, alrededor de 0.2 %, alrededor de 0.3 %, alrededor de 0.4 %, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %,
- 10 alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.2 %, alrededor de 2.4 %, alrededor de 2.6 %, alrededor de 2.8 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.2 %, alrededor de 3.4 %, alrededor de 3.6 %, alrededor de 3.8 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.2 %, alrededor de 4.4 %, alrededor de 4.6 %, alrededor de 4.8 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de
- 15 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 8.5 %, alrededor de 9.0 %, alrededor de 9.5 %, alrededor de 10.0 %, alrededor de 11.0 %, alrededor de 12.0 %, alrededor de 13.0 %, alrededor de 14.0 %, alrededor de 15.0 %, alrededor de 16.0 %, alrededor de 17.0 %, alrededor de 18.0 %, alrededor de 19.0 %, alrededor de 20.0 %, alrededor de 22.0 %, alrededor de 24.0 %, alrededor de 26.0 %, alrededor de 28.0 %, alrededor de
- 20 30.0 %, alrededor de 33.0 %, alrededor de 36.0 %, alrededor de 39.0 %, alrededor de 42.0 %, alrededor de 46.0 %, alrededor de 50.0 %, alrededor de 54.0 %, alrededor de 58.0 %, alrededor de 62.0 %, alrededor de 68.0 %, alrededor de 74.0 %, alrededor de 80.0 %, alrededor de 86.0 %, alrededor de 92.0 %, o alrededor de 98.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.
- 25 **[0150]** En algunas modalidades, el desintegrante es almidón. En algunas modalidades, el almidón es almidón pregelatinizado. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 50 % a alrededor de 98 % de almidón, por ejemplo, alrededor de 50 %, alrededor de 52 %, alrededor de 54 %, alrededor de 56 %, alrededor de 58 %, alrededor de 60 %, alrededor de 62 %, alrededor de 64 %, alrededor de 66 %, alrededor de 68 %, alrededor de
- 30 70 %, alrededor de 72 %, alrededor de 74 %, alrededor de 76 %, alrededor de 78 %, alrededor de 80 %, alrededor de 82 %, alrededor de 84 %, alrededor de 86 %, alrededor de 88 %, alrededor de 90 %, alrededor de 92 %, alrededor de 94 %, alrededor de 96 %, o alrededor de 98 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

alrededor de 90 %, alrededor de 92 %, alrededor de 94 %, alrededor de 96 %, o alrededor de 98 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0151] En algunas modalidades, el desintegrante es glicolato de almidón sódico. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2 % a alrededor de 8 % de glicolato de almidón sódico, por ejemplo, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, o alrededor de 8.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 4 % de glicolato de almidón sódico.

[0152] En algunas modalidades, el desintegrante es povidona. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5 % a alrededor de 5 % de povidona, alrededor de 0.5 %, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, o alrededor de 5.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0153] En algunas modalidades, el desintegrante es crospovidona. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2 % a alrededor de 5 % de crospovidona, por ejemplo, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, o alrededor de 5.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0154] En algunas modalidades, el desintegrante es croscarmelosa de sodio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 10 % a 25 % de croscarmelosa de sodio, por ejemplo, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, o alrededor de 25 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 17.5 % de croscarmelosa de sodio.

[0155] En algunas modalidades, el desintegrante es polcarina de potasio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2 % a 10 % de polcarina de potasio, por ejemplo, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de

6.0 %, alrededor de 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 8.5 %, alrededor de 9.0 %, alrededor de 9.5 %, o alrededor de 10.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 2 % a alrededor de 3 % de polcarina de potasio.

5 **[0156]** En algunas modalidades, el desintegrante es metilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2 % a 10 % de metilcelulosa, por ejemplo, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 8.5 %, 10 alrededor de 9.0 %, alrededor de 9.5 %, o alrededor de 10.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 5 % de metilcelulosa.

[0157] En algunas modalidades, el desintegrante es hidroxipropilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2 % a alrededor de 5 % de 15 hidroxipropilcelulosa, por ejemplo, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, o alrededor de 5.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 2 % a alrededor de 3 % de hidroxipropilcelulosa.

[0158] En algunas modalidades, el desintegrante es celulosa microcristalina. En algunas 20 modalidades, la composición comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % de celulosa microcristalina, por ejemplo, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, o alrededor de 15 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 10 % de 25 celulosa microcristalina.

[0159] En algunas modalidades, el desintegrante es carboximetilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 6 % de 30 carboximetilcelulosa, por ejemplo, alrededor de 1.0 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 2.0 %, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, o alrededor de 6.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor

de 2 % a alrededor de 3 % de carboximetilcelulosa.

[0160] En algunas modalidades, el desintegrante es alginato de sodio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2.5 % a 10 % de alginato de sodio, por ejemplo, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 8.5 %, alrededor de 9.0 %, alrededor de 9.5 %, o alrededor de 10.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 4 % a alrededor de 5 % de alginato de sodio.

[0161] En algunas modalidades, el desintegrante es alginato de calcio. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 2.5 % a 10 % de alginato de calcio, por ejemplo, alrededor de 2.5 %, alrededor de 3.0 %, alrededor de 3.5 %, alrededor de 4.0 %, alrededor de 4.5 %, alrededor de 5.0 %, alrededor de 5.5 %, alrededor de 6.0 %, alrededor de 6.5 %, alrededor de 7.0 %, alrededor de 7.5 %, alrededor de 8.0 %, alrededor de 8.5 %, alrededor de 9.0 %, alrededor de 9.5 %, o alrededor de 10.0 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 4 % a alrededor de 5 % de alginato de calcio.

[0162] En algunas modalidades, el desintegrante es silicato de aluminio.

[0163] En algunas modalidades, el desintegrante es quitosano.

[0164] En algunas modalidades, el desintegrante es dióxido de silicio coloidal. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.1 % a alrededor de 0.55 % de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, alrededor de 0.1 %, alrededor de 0.15 %, alrededor de 0.2 %, alrededor de 0.25 %, alrededor de 0.3 %, alrededor de 0.35 %, alrededor de 0.4 %, alrededor de 0.45 %, alrededor de 0.5 %, o alrededor de 0.55 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0165] En algunas modalidades, el desintegrante es celulosa. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % de celulosa, por ejemplo, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, o alrededor de 15 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0166] En algunas modalidades, el desintegrante es docusato de sodio. En algunas

modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.1 % a 1.0 % de docusato de sodio, por ejemplo, alrededor de 0.1 %, alrededor de 0.15 %, alrededor de 0.2 %, alrededor de 0.25 %, alrededor de 0.3 %, alrededor de 0.35 %, alrededor de 0.4 %, alrededor de 0.45 %, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.55 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.65 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.75 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.85 %, alrededor de 0.9 %, o alrededor de 0.95 %, alrededor de 1.0 %. En algunas modalidades, la composición comprende de alrededor de 0.5 % de docusato de sodio.

Formas de dosificación:

- 10 **[0167]** De acuerdo con la presente descripción, la composición farmacéutica puede encontrarse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable que mantiene la integridad y potencia de la psilocibina contenida en ella y proporciona uniformidad del contenido de la psilocibina farmacéuticamente aceptable (según se mide mediante European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>). En algunas modalidades, la composición farmacéutica se encuentra en forma sólida.
- 15 En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una solución (por ejemplo, una solución acuosa). En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una cápsula. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un polvo.
- 20 **[0168]** En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende psilocibina; alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente y alrededor de 0.5-2 % en peso del lubricante.
- [0169]** En algunas modalidades, la composición comprende: psilocibina; alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente, por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios; y alrededor de 0.5-2 % en peso del lubricante, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0170] En algunas modalidades, la composición comprende: psilocibina; alrededor de 85-99 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios; y alrededor de 0.5-2 % en peso de estearil fumarato de sodio, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0171] En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 % en peso de psilocibina, alrededor de 98 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 1 % en peso de psilocibina, alrededor de 98 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

[0172] En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 5 % en peso de psilocibina, alrededor de 94 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 5 % en peso de psilocibina, alrededor de 94 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

[0173] En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 10 % en peso de psilocibina, alrededor de 89 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 10 % en peso de psilocibina, alrededor de 89 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

[0174] En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una cápsula. En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende metilcelulosa, goma gellan, carragenina, pectina, glicerina, almidón de hidroxipropilo (HP), plastificante, amortiguador (por ejemplo, amortiguador de fosfato), almidón amorfo (por ejemplo, amilopectina), un suavizante, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende

hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende almidón (por ejemplo, almidón de hidroxipropilo o amilopectina). En algunas modalidades, el material de la cápsula es VcapsPlus®, Vcaps®, Quali-V®, EMBROCaps®-VG, VegiCaps®, SeaGel™, o VegaGels®.

- 5 **[0175]** En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 7 % de contenido de humedad, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, o alrededor de 7 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende menos de alrededor de 6 % de contenido de humedad. En algunas
- 10 modalidades, el material de la cápsula comprende de alrededor de 3 % a alrededor de 7 % de contenido de humedad. En algunas modalidades, el material de la cápsula comprende de alrededor de 4 % a alrededor de 6 % de contenido de humedad.

[0176] En algunas modalidades, la uniformidad del contenido de las composiciones de la presente descripción cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

15

Mezclas en polvo:

- [0177]** En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden una mezcla en polvo (es decir, una mezcla de psilocibina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables) que es adecuada para su uso en una cápsula. En algunas
- 20 modalidades, las composiciones de la presente descripción comprenden una mezcla en polvo que es adecuada para compresión directa para proporcionar un comprimido.

[0178] En algunas modalidades, las mezclas en polvo de la presente descripción se caracterizan por sus propiedades de flujo, tales como el índice de Carr o la relación de Hausner.

- [0179]** En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 12
- 25 a alrededor de 25, por ejemplo, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18, alrededor de 19, alrededor de 20, alrededor de 21, alrededor de 22, alrededor de 23, o alrededor de 24, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es menor que alrededor de 11. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla
- 30 en polvo es de alrededor de 12 a alrededor de 16. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 18 a alrededor de 21. En algunas modalidades, el

índice de Carr de la mezcla en polvo es menor que alrededor de 24. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 16. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 17. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 20. En algunas modalidades, el índice de Carr de la mezcla en polvo es de alrededor de 21.

[0180] En algunas modalidades, la relación de Hausner de la mezcla en polvo es de alrededor de 1.0 a alrededor de 1.6, por ejemplo, alrededor de 1.00, alrededor de 1.05, alrededor de 1.10, alrededor de 1.15, alrededor de 1.20, alrededor de 1.25, alrededor de 1.30, alrededor de 1.35, alrededor de 1.40, alrededor de 1.45, alrededor de 1.50, alrededor de 1.55, o alrededor de 1.6, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la relación de Hausner de la mezcla en polvo es menor que alrededor de 1.6. En algunas modalidades, la relación de Hausner de la mezcla en polvo es menor que alrededor de 1.2. En algunas modalidades, la relación de Hausner de la mezcla en polvo es de 1.29.

[0181] En algunas modalidades, las mezclas en polvo de la presente descripción se caracterizan por su densidad aparente. En algunas modalidades, la densidad aparente de la mezcla en polvo es de alrededor de 0.40 g/mL a alrededor de 0.70 g/mL, por ejemplo, alrededor de 0.40 g/mL, alrededor de 0.41 g/mL, alrededor de 0.42 g/mL, alrededor de 0.43 g/mL, alrededor de 0.44 g/mL, alrededor de 0.45 g/mL, alrededor de 0.46 g/mL, alrededor de 0.47 g/mL, alrededor de 0.48 g/mL, alrededor de 0.49 g/mL, alrededor de 0.50 g/mL, alrededor de 0.51 g/mL, alrededor de 0.52 g/mL, alrededor de 0.53 g/mL, alrededor de 0.54 g/mL, alrededor de 0.55 g/mL, alrededor de 0.56 g/mL, alrededor de 0.57 g/mL, alrededor de 0.58 g/mL, alrededor de 0.59 g/mL, alrededor de 0.60 g/mL, alrededor de 0.61 g/mL, alrededor de 0.62 g/mL, alrededor de 0.63 g/mL, alrededor de 0.64 g/mL, alrededor de 0.65 g/mL, alrededor de 0.66 g/mL, alrededor de 0.67 g/mL, alrededor de 0.68 g/mL, alrededor de 0.69 g/mL, o alrededor de 0.70 g/mL, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la densidad aparente de la mezcla en polvo es de alrededor de 0.44 g/mL a 0.52 g/mL. En algunas modalidades, la densidad aparente de la mezcla en polvo es de alrededor de 0.45 g/mL a 0.55 g/mL. En algunas modalidades, la densidad aparente de la mezcla en polvo es de alrededor de 0.47 g/mL. En algunas modalidades, la densidad aparente de la composición es de alrededor de 0.63 g/mL.

[0182] En algunas modalidades, las mezclas en polvo de la presente descripción se caracterizan

por su relación de almidón natural respecto a almidón precompactado. En algunas modalidades, la relación de almidón natural respecto a almidón precompactado es de alrededor de 70:30 a alrededor de 99:1, por ejemplo, alrededor de 70:30, alrededor de 71:29, alrededor de 72:28, alrededor de 73:27, alrededor de 74:26, alrededor de 75:25, alrededor de 76:24, alrededor de 77:23, alrededor de 78:22, alrededor de 79:21, alrededor de 80:20, alrededor de 81:19, alrededor de 82:18, alrededor de 83:17, alrededor de 84:16, alrededor de 85:15, alrededor de 86:14, alrededor de 87:13, alrededor de 88:12, alrededor de 89:11, alrededor de 90:10, alrededor de 91:9, alrededor de 92:8, alrededor de 93:7, alrededor de 94:6, alrededor de 95:5, alrededor de 96:4, alrededor de 97:3, alrededor de 98:2, o alrededor de 99:1, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la relación de almidón natural respecto a almidón precompactado es de alrededor de 85:15 a alrededor de 95:5.

[0183] En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende: psilocibina; alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente y alrededor de 0.5-2 % en peso del lubricante.

[0184] En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende: psilocibina, alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente, por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios; y alrededor de 0.5-2 % en peso del lubricante, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

[0185] En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende: psilocibina; alrededor de 85-99 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), por ejemplo, alrededor de 85 %, alrededor de 86 %, alrededor de 87 %, alrededor de 88 %, alrededor de 89 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, o alrededor de 99 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios; y alrededor de 0.5-2 % en peso de estearil fumarato de sodio, por ejemplo, alrededor de 0.5 %, alrededor de 0.6 %, alrededor de 0.7 %, alrededor de 0.8 %, alrededor de 0.9 %, alrededor de 1 %, alrededor de 1.1 %, alrededor de 1.2 %, alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

alrededor de 1.3 %, alrededor de 1.4 %, alrededor de 1.5 %, alrededor de 1.6 %, alrededor de 1.7 %, alrededor de 1.8 %, alrededor de 1.9 %, o alrededor de 2 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

5 **[0186]** En algunas modalidades del presente método, la mezcla en polvo comprende de alrededor de 1 % a 10 % en peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, o alrededor de 10 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende de alrededor de 1 % a 15 % en peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, o alrededor de 15 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios.

15 **[0187]** En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende alrededor de 1 % en peso de psilocibina, alrededor de 98 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende alrededor de 1 % en peso de psilocibina, alrededor de 98 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

20 **[0188]** En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende alrededor de 5 % en peso de psilocibina, alrededor de 94 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende alrededor de 5 % en peso de psilocibina, alrededor de 94 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

25 **[0189]** En algunas modalidades, la composición comprende alrededor de 10 % en peso de psilocibina, alrededor de 89 % en peso de un diluyente, y alrededor de 1 % en peso de un lubricante. En algunas modalidades, la mezcla en polvo comprende alrededor de 10 % en peso de psilocibina, alrededor de 89 % en peso de almidón pregelatinizado (Starcap), y alrededor de 1 % en peso de estearil fumarato de sodio.

30 **[0190]** En algunas modalidades, la uniformidad del contenido de las mezclas en polvo de la presente descripción cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

Métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente descripción

[0191] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende: (a) mezclar de forma directa psilocibina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar una mezcla, y (b) rellenar una cápsula con la mezcla para proporcionar la composición farmacéutica, en donde la uniformidad del contenido de la composición cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

[0192] En algunas modalidades, la mezcla se prepara al mezclar psilocibina y los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables durante alrededor de 15 a alrededor de 60 minutos, por ejemplo, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos o alrededor de 60 minutos. En algunas modalidades, la mezcla se realiza en una o más etapas. En algunas modalidades, la mezcla se realiza en 2 etapas. En algunas modalidades, la mezcla se realiza en 3 etapas.

[0193] En algunas modalidades del presente método, el equilibrio de masa de psilocibina y sustancias relacionadas en la composición disminuye en menos de 3 % después del almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes. En algunas modalidades, el equilibrio de masa de psilocibina y sustancias relacionadas en la composición disminuye en menos de 3 % después del almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante dos meses.

[0194] En algunas modalidades del presente método, la mezcla comprende de alrededor de 1 % a 10 % en peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, o alrededor de 10 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la mezcla comprende de alrededor de 1 % a 15 % en peso de psilocibina, por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, o alrededor de 15 %, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la cápsula contiene de 1 mg a 40 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3

mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 22 mg, 24 mg, 26 mg, 28 mg, 30 mg, 32 mg, 34 mg, 36 mg, 38 mg, o 40 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la cápsula comprende de alrededor de 1 mg a 25 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 22 mg, 24 mg, o 25 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la cápsula comprende alrededor de 1 mg a 10 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, o 10 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la cápsula comprende alrededor de 1 mg a 5 mg de psilocibina, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, o 5 mg, incluidos todos los intervalos y valores intermedios. En algunas modalidades, la cápsula contiene 1 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 1 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 5 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 10 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 15 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 20 mg de psilocibina. En algunas modalidades, la cápsula contiene 25 mg de psilocibina.

[0195] En algunas modalidades del presente método, la mezcla comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un diluyente. En algunas modalidades, el diluyente es almidón pregelatinizado.

[0196] En algunas modalidades del presente método, la mezcla comprende, además, un lubricante. En algunas modalidades, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmoestearato de glicerilo, lauril estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, y aceite de ricino hidrogenado. En algunas modalidades, el lubricante es estearil fumarato de sodio.

[0197] En algunas modalidades, la mezcla no contiene un deslizante.

[0198] En algunas modalidades, el método para preparar la composición farmacéutica de la presente descripción es el método descrito en la **FIGURA 9**.

[0199] Sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, se encontró sorprendentemente que los métodos descritos para preparar composiciones farmacéuticas mediante la mezcla directa de psilocibina y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables proporcionan composiciones con

uniformidad de contenido farmacéuticamente aceptables (según se mide mediante la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>), incluso con niveles bajos de carga de fármacos.

Métodos para el tratamiento de trastornos depresivos

5 **[0200]** En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se usan para el tratamiento de un sujeto con un trastorno depresivo, que comprenden administrar un efecto terapéutico de una composición descrita en la presente. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se usan para el tratamiento de un sujeto con un trastorno del estado de ánimo, que comprenden administrar un efecto terapéutico de una composición
10 descrita en la presente. Las composiciones de la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de cualquier afección o trastorno que puede tratarse mediante la administración de psilocibina. Los métodos de la presente descripción pueden usarse para el tratamiento de trastornos descritos en la publicación de PCT n.º WO2020/212951, WO2020/212948 y WO2020/212952, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante referencia para
15 todos los fines.

[0201] En algunas modalidades, el trastorno depresivo es trastorno depresivo mayor, depresión atípica, trastorno bipolar, depresión catatónica, trastorno depresivo debido a una afección médica, depresión posparto, trastorno disfórico premenstrual o trastorno afectivo estacional.

[0202] En algunas modalidades, un trastorno depresivo comprende un diagnóstico médico
20 basado en los criterios y la clasificación del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.^a Ed. En algunas modalidades, un trastorno depresivo comprende un diagnóstico médico en base a una evaluación médica independiente.

[0203] En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente se proporcionan a un sujeto con depresión que es resistente al tratamiento. En algunas modalidades, al sujeto se le
25 ha diagnosticado «depresión resistente al tratamiento». El término «depresión resistente al tratamiento» hace referencia a un tipo de depresión que no responde o es resistente a al menos uno o más intentos de tratamiento de dosis y duración adecuadas. En algunas modalidades, el sujeto con depresión resistente al tratamiento no ha respondido a 1 intento de tratamiento, 2 intentos de tratamiento, 3 intentos de tratamiento, 4 intentos de tratamiento, o 5 intentos de
30 tratamiento. En algunas modalidades, al sujeto con depresión resistente al tratamiento se le ha diagnosticado trastorno depresivo mayor y no ha respondido a 3 o más intentos de tratamiento.

En algunas modalidades, al sujeto con depresión resistente al tratamiento se le ha diagnosticado trastorno bipolar y no ha respondido a 1 intento de tratamiento.

5 **[0204]** En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente reducen al menos un signo o síntoma de un trastorno depresivo. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente reducen al menos un signo o síntoma de un trastorno depresivo en entre alrededor de 5 % y alrededor de 100 %, por ejemplo, alrededor de 5 %, alrededor de 10 %, alrededor de 15 %, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80
10 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, o alrededor de 100 %, o más, en comparación con el tratamiento previo.

[0205] En algunas modalidades, no se administra ningún otro tratamiento al sujeto para reducir el signo o síntoma de depresión después de la administración de la psilocibina.

15 **[0206]** En algunas modalidades, el método de la presente descripción comprende, además, administrar al sujeto al menos un agente terapéutico adicional para reducir el signo o síntoma de depresión. En algunas modalidades, al menos un agente terapéutico es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico un inhibidor de recaptación de dopamina, un antagonista del receptor 5-HT_{1A}, un antagonista del receptor 5-HT₂, un antagonista del
20 receptor 5-HT₃, un inhibidor de monoamina oxidasa o un antagonista noradrenérgico. En algunas modalidades, al menos un agente terapéutico adicional se administra antes de la administración de psilocibina, el mismo día de la administración de psilocibina, o después de la administración de psilocibina.

25 **[0207]** En algunas modalidades, el sujeto con el trastorno depresivo tiene una comorbilidad o trastorno adicional. En algunas modalidades, la comorbilidad o trastorno adicional es un trastorno de ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, alcoholismo, un trastorno de la personalidad, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad neurológica o cáncer. En algunas modalidades, el sujeto tiene demencia, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, la reducción de al menos un signo o síntoma de la
30 depresión en el sujeto mediante el uso de los métodos de la presente descripción previene una o más comorbilidades o trastornos en el sujeto.

EJEMPLOS

[0208] No se pretende que los siguientes ejemplos, que se incluyen en la presente únicamente con fines ilustrativos, sean taxativos.

5 EJEMPLO 1: COMPOSICIÓN Y ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS DE PSILOCIBINA QUE CONTIENEN ALMIDÓN MICROCRISTALINO SILICIFICADO

[0209] Después de la optimización de la formulación, se prepararon comprimidos que contenían 1 mg y 5 mg de psilocibina, tal como se muestra en la **Tabla 8**, y se sometieron a estudios de estabilidad del producto farmacológico de 6 meses.

Tabla 8. Fórmula unitaria para comprimidos de psilocibina de 1 mg y 5 mg

Excipiente	1 mg (%)	1 mg (g)	5 mg (%)	5 mg (g)
Psilocibina (COM 360)	1.0	7.0	5.0	35.0
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 50)	20.5	143.5	12.5	87.5
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 90)	75.5	528.5	79.5	556.5
Glicolato de almidón sódico	1.0	7.0	1.0	7.0
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.0	7.0	1.0	7.0
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	7.0	1.0	7.0
TOTAL	100.0	700.0	100.0	700.0

[0210] Resultados: Las condiciones de almacenamiento y los resultados del estudio de estabilidad se muestran en la **Tabla 9** y la **Tabla 10**, a continuación. Después del almacenamiento, los comprimidos se decoloraron y perdieron potencia de API, Sin embargo, no hubo un aumento evidente y proporcional de las impurezas relacionadas con la psilocibina, por ejemplo, psilocina (es decir, hubo una pérdida aparente de equilibrio de masa). Por lo tanto, incluso cuando los comprimidos se almacenaron en presencia de un desecante, se determinó que el producto farmacológico era inadecuado para un producto farmacéutico.

Tabla 9. Estabilidad de comprimido de psilocibina de 1 mg

Condición de almacenamiento	Iniciales	T=1m	T=3m	T=6m	Observaciones
25°C/60%RH (con desecante)	96.0 %	93.0 %	95.0 %	92.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina
40°C/75%RH (con desecante)	96.0 %	92.0 %	93.0 %	93.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina
40°C/75%RH (sin desecante)	96.0 %	93.0 %	91.0 %	81.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina.

Tabla 10. Estabilidad de comprimidos de psilocibina de 5 mg

Condición de almacenamiento	Iniciales	T=1m	T=3m	T=6m	Observaciones
25°C/60%RH (con desecante)	100.0 %	98.0 %	97.0 % ¹	94.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina
40°C/75%RH (con desecante)	100.0 %	98.0 %	98.0 % ¹	96.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina
40°C/75%RH (sin desecante)	100.0 %	98.0 %	96.0 % ¹	93.0 %	Sin equilibrio de masa ni aumentos lineales obvios en la psilocina

¹ se observó oscurecimiento por primera vez

[0211] Discusión: Para determinar la función que puede tener el agua en la pérdida de equilibrio de masa, se aplicó un recubrimiento de película acuosa de barrera de humedad al comprimido para reducir la penetración de humedad. Sin embargo, los comprimidos recubiertos tuvieron una estabilidad aún menor. Otra posibilidad es que la forma amorfa podría haberse formado durante la compresión del comprimido. Las formas amorfas son menos estables que sus contrapartes cristalinas y, en determinadas circunstancias, se degradan a través de diferentes mecanismos, lo que potencialmente podría explicar la falta de degradación obvia de API. Esto también se descartó después de que se hizo evidente que se estaban viendo bajas recuperaciones cuando las mezclas se fabricaban mediante otros métodos, nuevamente sin degradación asociada. Además, se observó inestabilidad similar en cápsulas que se prepararon

mediante el llenado de cápsulas vacías con la mezcla de formulación (es decir, la mezcla de excipientes de la Tabla 8).

EJEMPLO 2: Composición y estabilidad de las cápsulas de psilocibina en ausencia de excipientes a base de dióxido de silicio

[0212] Se llevaron a cabo experimentos para explorar si la pérdida de equilibrio de masa observada de equilibrio de masa tras el almacenamiento del producto resultó de la interacción de celulosa microcristalina silanizada y/o sílice coloidal (ambos agregados para mejorar el flujo de la API) con psilocibina (por ejemplo, unión irreversible de la psilocibina a la superficie del excipiente).

[0213] Sin estar sujeto a ninguna teoría, se planteó la hipótesis de que la psilocibina (a través de su grupo de éster de fosfonato) podría formar una fuerte interacción fuerte (por ejemplo, enlace de H) con la superficie silanizada, lo que resulta en una pérdida de potencia sin un aumento proporcional en las impurezas relacionadas con la psilocibina.

[0214] Se evaluaron dos formulaciones de cápsulas mediante el uso de excipientes a base de almidón 1500 y Starcap. Se prepararon mezclas que contenían 1 % (1 mg) y 10 % (25 mg) de psilocibina con cada excipiente. La **Tabla 11** muestra las propiedades físicas de cada mezcla. Starcap mostró una uniformidad de contenido y llenado superior.

Tabla 11. Comparación de las formulaciones de almidón 1500 y Starcap

Detalles de lote	Almidón 1500		Starcap	
Tamaño del lote (g)	700	700	700	100
Resistencia de la mezcla	1 %	10 %	1 %	10 %
Resistencia de la cápsula (mg)	1	25	1	25
Densidad aparente (g/ml)	0.66	0.56	0.50	0.48
Índice de Carr (%)	17	21	16	20
Ensayo de mezcla promedio	101	101	98	98
RSD de la mezcla (%)	1.9	0.7	3.8	1.1
Intervalo de peso de llenado de	112	243	100	259

la cápsula promedio (mg)	109-117	219-269	94-105	252-269
RSD en peso de llenado (%)	2.1	6.1*	2.7	1.6
Ensayo de cápsula promedio (%)	99	96	97	98
Uniformidad del contenido promedio (%)	99	97	98	96
Uniformidad del contenido, AV	4.3	19.8*	5.5	9.0

*Fracaso

5 [0215] Se seleccionó la formulación de Starcap para desarrollo adicional. La **Tabla 12** muestra la composición de la cápsula y la **FIGURA 9** muestra el método de preparación de la composición mediante el uso de un método de mezcla directa. Las cápsulas se evaluaron para determinar su estabilidad, a continuación.

Tabla 12. Fórmula unitaria para cápsulas de psilocibina

Excipiente	1 mg (%)	1 mg (g)	5 mg (%)	5 mg (g)	25 mg (%)	25 mg (g)
Psilocibina (COM 360)	1.0	7.0	5.0	35.0	10.0	70.0
Almidón pregelatinizado (Starcap)	98.0	686	94.0	658	89.0	623.0
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	7.0	1.0	7.0	1.0	7.0
Cápsula, HPMC, blanca opaca	1 unidad	Tamaño 2*	1 unidad	Tamaño 2*	1 unidad	Tamaño 0**
TOTAL	100.0	700.0	100.0	700.0	100.0	700.0

*peso de llenado 100 mg, **peso de llenado 250 mg

[0216] La **Tabla 13** muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 1 mg (con desecante) a 25 °C/60% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

5

Tabla 13. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 1 mg (con desecante): Almacenadas a 25 °C/60 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 2	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % LC (0.90-1.10 mg)	100.5 %	100.6 %	98.8 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 %	0.5 %	0.4 %	0.4 %
		Impurezas ind. NMT 0.5 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %
		RRT 1.24	ND	ND	0.1 %
		RRT 1.35	ND	0.1 %	ND
		RRT 1.51			
		Impurezas totales NMT 3.0 %	0.5 %	0.6 %	0.6 %
Contenido de humedad	Ph. Eur. 2.2.32	Resultados registrados	7.66 %	3.05 %	4.80 %

Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	98 %	102 %	105 %
------------	---------------------------------------	--------------------	------	-------	-------

[0217] La **Tabla 14** muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 1 mg (con desecante) a 40 °C/75% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

Tabla 14. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 1 mg (con desecante): Almacenadas a 40 °C/75 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 2	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % de las especificaciones declaradas (0.90-1.10 mg)	100.5 %	101.8 %	100.1 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 %	0.5 %	0.4 %	0.4 %
		Imp. individuales			
		NMT 0.5 %	ND	0.1 %	ND
		RRT 0.85	0.1 %	0.1 %	0.1 %
		RRT 1.25	ND	0.1 %	0.1 %
		RRT 1.38	ND	0.1 %	ND
		RRT 1.44	ND	0.1 %	ND
		RRT 1.51			
		Impurezas totales	0.5 %	0.8 %	0.5 %

		NMT 3.0 %			
Contenido de humedad	Ph. Eur. 2.2.32	Resultados registrados	7.66 %	4.07 %	5.60 %
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	98 %	102 %	104 %

[0218] La **Tabla 15** muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 5 mg (con desecante) a 25 °C/60% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

Tabla 15. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 5 mg (con desecante): Almacenadas a 25 °C/60 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 2	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % de LC (4.50-5.50 mg)	99.7 %	99.5 %	99.2 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 %	0.5 %	0.5 %	0.4 %
		Imp. individuales NMT 0.5 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %
		RRT 1.26 RRT 1.39	ND ND	ND ND	0.1 % 0.1 %

		Impurezas totales NMT 3.0 %	0.5 %	0.6 %	0.5 %
Contenido de humedad	Ph Eur 2.2.32	Resultados registrados	10.71 %	6.31 %	6.26 %
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	99 %	99 %	102 %

[0219] La Tabla 16 muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 5 mg (con desecante) a 40 °C/75% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

5

Tabla 16. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 5 mg (con desecante): Almacenadas a 40 °C/75 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 2	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % de LC (4.50-5.50 mg)	99.7 %	100.0 %	98.4 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 %	0.5 %	0.5 %	0.4 %
		Imp. individuales NMT 0.5 %			
		RRT 1.24	0.1 %	0.1 %	0.1 %
		RRT 1.37	ND	0.1 %	0.1 %

		Impurezas totales NMT 3.0 %	0.5 %	0.7 %	0.5 %
Contenido de humedad	Ph. Eur. 2.2.32	Resultados registrados	10.71 %	5.94 %	6.58 %
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	99 %	98 %	101 %

[0220] La **Tabla 17** muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 25 mg (con desecante) a 25 °C/60% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

Tabla 17. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 25 mg (con desecante): Almacenadas a 25 °C/60 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 0	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % de LC (22.5-27.50 mg)	101.0 %	99.8 %	99.4 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 % Imp. individuales NMT 0.5 % RRT 1.26 RRT 1.37	0.5 % 0.1 % ND	0.4 % 0.1 % 0.1 %	0.4 % 0.1 % 0.1 %

		Impurezas totales NMT 3.0 %	0.5 %	0.6 %	0.5 %
Contenido de humedad	Ph. Eur. 2.2.32	Resultados registrados	8.29 %	7.64 %	7.39 %
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	100 %	101 %	102 %

[0221] La **Tabla 18** muestra los resultados del almacenamiento de las cápsulas de 25 mg (con desecante) a 40 °C/75% RH durante uno a dos meses. Los datos muestran que las cápsulas estaban dentro de las especificaciones y cumplían con todos los parámetros medidos en ambos puntos temporales.

[0222] Los datos de HPLC a los que se hace referencia en este Ejemplo se obtuvieron mediante el uso del método de HPLC de sustancias relacionadas descrito en la presente.

Tabla 18. Datos de estabilidad para cápsulas de psilocibina de 25 mg (con desecante): Almacenadas a 40 °C/75 %RH

Atributo	Método	Especificación	Inicial	1 M	2 M
Aspecto	Visual	Polvo blancuzco en una cápsula blanca de tamaño 0	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo	HPLC	90.0 % – 110.0 % de LC (22.5-27.50 mg)	101.3 %	99.2 %	100.4 %
Sustancias relacionadas	HPLC	Psilocina NMT 1.0 % Imp. individuales NMT	0.5 %	0.5 %	0.4 %

		0.5 % RRT 1.25 RRT 1.37	0.1 % ND	0.1 % 0.1 %	0.1 % 0.1 %
		Impurezas totales NMT 3.0 %	0.6 %	0.6 %	0.5 %
Contenido de humedad	Ph. Eur. 2.2.32	Resultados registrados	8.29 %	7.39 %	6.64 %
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3 Paleta / HPLC	Q=80 % a 45 min	100 %	102 %	

EJEMPLO 3: Composición y estabilidad de cápsulas de psilocibina formuladas con excipientes a base de dióxido de silicio y otros

[0223] Se estudiarán las composiciones de psilocibina con los excipientes que contienen dióxido de silicio en la **Tabla 19** en condiciones de estabilidad similares a las utilizadas en el Ejemplo 2 y parámetros de estabilidad registrados para composición de psilocibina.

5

Tabla 19. Excipientes a base de dióxido de silicio para su uso en pruebas de estabilidad.

Nombre
Silicato de calcio y aluminio
Silicato de calcio
Tierra diatomácea (auxiliar de filtración)
Silicato de magnesio
Perlita (auxiliar de filtración)
Silicato de potasio
Aerogel de sílice
Dióxidos de silicio

Aluminosilicato de sodio
Aluminosilicato de sodio y calcio
Silicato de sodio
Talco (silicato de magnesio básico)
Silicato tricálcico

[0224] Se estudiarán las composiciones de psilocibina con azúcares o polioles que forman enlaces de hidrógeno en la **Tabla 20** en condiciones de estabilidad similares a las utilizadas en el Ejemplo 2 y parámetros de estabilidad registrados para composición de psilocibina.

5

Tabla 20. Excipientes de poliol y alcohol de azúcar para su uso en pruebas de estabilidad.

Índice	Nombre
1	Polioles
2	Manitol
3	Xilitol
4	Sacarosa
5	Sorbitol
6	Fructosa

[0225] Se estudiarán las composiciones de psilocibina con los excipientes básicos en la **Tabla 21** en condiciones de estabilidad similares a las utilizadas en el Ejemplo 2 y parámetros de estabilidad registrados para composición de psilocibina.

10

Tabla 21. Excipientes básicos para su uso en pruebas de estabilidad.

Índice	Nombre
1	Carbonato de calcio
2	Fosfato de calcio

EJEMPLO 4: COMPOSICIÓN Y ESTABILIDAD DE CÁPSULAS DE PSILOCIBINA FORMULADAS CON EXCIPIENTES A BASE DE DIÓXIDO DE SILICIO, ALMIDÓN PREGELATINIZADO, O COMBINACIONES DE ESTOS

[0226] Se observó una pérdida de potencia en los comprimidos y cápsulas preparados a partir de la misma composición de mezcla, tal como se describe en los Ejemplos 1 y 2. La mezcla contenía celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y dióxido de silicio coloidal (Aerosil).

[0227] Las composiciones de psilocibina con los excipientes que contenían dióxido de silicio y almidón pregelatinizado en la **Tabla 22** se estudiaron en condiciones de estabilidad como las utilizadas en el **Ejemplo 2**. Se registraron los resultados de estabilidad para cada composición de psilocibina.

[0228] La **Tabla 22** muestra la composición preparada que contiene 10 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC), 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal (Aerosil) y 1 % en peso de psilocibina.

Tabla 22. Fórmula unitaria para composición con SMCC de bajo nivel.

Excipiente	Cantidad (%)	Masa (g)
Psilocibina	1.0	0.7
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 50)	2.5	1.8
Celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90)	7.5	5.2
Glicolato de almidón sódico	1.0	0.7
Almidón pregelatinizado (StarCap)	86.0	60.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.0	0.7
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	0.7
TOTAL	100.0	70.0

[0229] La composición descrita en la **Tabla 23** se usó como composición de control, que no contiene dióxido de silicio y 1 % en peso de psilocibina.

Tabla 23. Fórmula unitaria para composición de control de Starcap (1 % de psilocibina).

Excipiente	Cantidad (%)	Masa (g)
Psilocibina	1.0	0.7
Almidón pregelatinizado (StarCap)	98.0	68.6
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	0.7
TOTAL	100.0	70.0

[0230] La composición descrita en la **Tabla 24** se utilizó para replicar la formulación de desarrollo utilizada en el comprimido previo de 1 % en peso de psilocibina.

5

Tabla 24. Fórmula unitaria para composición del comprimido de 1 % de psilocibina.

Excipiente	Cantidad (%)	Masa (g)
Psilocibina	1.0	0.7
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 50)	20.5	14.4
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 90)	75.5	52.8
Glicolato de almidón sódico	1.0	0.7
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.0	0.7
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	0.7
TOTAL	100.0	70.0

[0231] La composición de la **Tabla 25** se utilizó para replicar la formulación de desarrollo utilizada en el comprimido previo de 5 % en peso de psilocibina.

10

Tabla 25. Fórmula unitaria para composición del comprimido de 5 % de psilocibina.

Excipiente	Cantidad (%)	Masa (g)
Psilocibina	5.0	3.5
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 50)	12.5	8.7
Celulosa microcristalina silificada (SMCC 90)	79.5	55.7
Glicolato de almidón sódico	1.0	0.7

Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.0	0.7
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	1.0	0.7
TOTAL	100.0	70.0

[0232] Método: Cada una de las composiciones descritas anteriormente se dividieron de forma equivalente en 6 botellas de muestra de HDPE separadas. Tres de estas botellas contenían un sobre de 1 g de desecante. Todas las botellas se sellaron con tapas y parafilm. Las botellas se sometieron a las condiciones descritas en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Condiciones de almacenamiento y estabilidad

Condiciones de estabilidad	Desecante	T = 0*	T = 2 semanas	T = 1 mes	T = 3 meses	T = 6 meses
25°C/60%RH	sí	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS
40°C/75%RH	sí	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS
60 °C	sí	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS
25°C/60%RH	No	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS
40°C/75%RH	No	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS
60 °C	No	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS	Ensayo Y/RS

*Los análisis de T = 2 semanas y T = 1 mes se agruparon juntos

10 **[0233]** Las composiciones se evaluaron para determinar el contenido de humedad mediante análisis de Karl Fischer KF y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mediante las condiciones descritas en la **Tabla 27**. El análisis se realizó al inicio del estudio (inicial), a las 2 semanas, 1 mes, 2 meses y 6 meses.

Tabla 27. Parámetros de HPLC para composiciones de prueba

Columna:	Waters XBridge C18, 3.5 µm, 150 x 4.6 mm		
Horno de columna:	30 °C		
Volumen de inyección:	20 µL		
Temperatura de recolector de muestras automático:	Ambiente o 20 °C		
Velocidad de flujo:	1.0 mL/min		
Detección:	UV 267 nm		
Fase móvil A:	95:5:0.1 Agua:MeOH:TFA		
Fase móvil B:	95:5:0.1 MeOH:Agua:TFA		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	%A	%B
	0	100	0
	2	100	0
	15	0	100
	20	0	100
	20.1	100	0
	27	100	0
Lavado de aguja:	90:10 Agua:MeOH		
Tiempo de procesamiento:	27 minutos		

[0234] La **Tabla 28** y la **FIGURA 10** muestran los resultados del almacenamiento de la composición de control de Starcap con y sin desecante a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH), 40 °C/75%RH, y 60 °C durante dos semanas, un mes, tres meses y seis meses. El contenido de humedad a T=0 de la composición fue de 7.11 %, según se determinó mediante el análisis de Karl Fisher.

Tabla 28. Resultados de la prueba analítica de la composición de control de Starcap

Punto temporal	Condiciones de almacenamiento	Muestras con desecante		Muestras sin desecante	
		Ensayo	Sustancias relacionadas	Ensayo	Sustancias relacionadas
Inicial	N/A	Prep. 1 = 89.3 % Prep. 2 = 90.5 % Promedio = 89.9 %	Psilocina RRT 1.52 - 0.5 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 89.3 % Prep. 2 = 90.5 % Promedio = 89.9 %	Psilocina RRT 1.52 - 0.5 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.6 %
2 semanas	25°C/60%RH	Prep. 1 = 87.1 % Prep. 2 = 87.2 % Promedio = 87.2 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 88.1 % Prep. 2 = 88.1 % Promedio = 88.1 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.5 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 87.5 % Prep. 2 = 87.1 % Promedio = 87.3 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.5 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 89.2 % Prep. 2 = 88.7 % Promedio = 88.9 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.5 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.6 %
	60 °C	Prep. 1 = 86.0 % Prep. 2 = 84.2 % Promedio = 85.1 %	Psilocina RRT 1.60 - 0.5 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 89.6 % Prep. 2 = 88.5 % Promedio = 89.0 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.5 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.6 %

1 mes	25°C/60%RH	Prep. 1 = 90.0 % Prep. 2 = 90.9 % Promedio = 90.4 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 89.9 % Prep. 2 = 89.3 % Promedio = 89.6 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 86.7 % Prep. 2 = 87.6 % Promedio = 87.1 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 88.1 % Prep. 2 = 88.4 % Promedio = 88.3 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %
	60 °C	Prep. 1 = 89.1 % Prep. 2 = 89.0 % Promedio = 89.1 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.6 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 90.8 % Prep. 2 = 90.4 % Promedio = 90.6 %	Psilocina RRT 1.58 - 0.5 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.6 %
3 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 89.4 % Prep. 2 = 89.5 % Promedio = 89.4 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.5 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 89.3 % Prep. 2 = 89.2 % Promedio = 89.3 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.5 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.6 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 87.3 % Prep. 2 = 87.4 % Promedio =	Psilocina RRT 1.51 - 0.5 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 86.5 % Prep. 2 = 86.6 % Promedio =	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %

		87.4 %		86.5 %	
	60 °C	Prep. 1 = 86.3 % Prep. 2 = 87.5 % Promedio = 86.9 %	Psilocina RRT 1.65 - 0.6 % RRT 1.50 - 0.1 % Total = 0.7 %	Prep. 1 = 90.7 % Prep. 2 = 89.7 % Promedio = 90.2 %	Psilocina RRT 1.65 - 0.5 % RRT 1.51 - 0.1 % Total = 0.6 %
6 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 87.8 % Prep. 2 = 87.8 % Promedio = 87.8 %	Psilocina RRT 1.57 - 0.55 % RRT 1.41 - 0.06 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 86.9 % Prep. 2 = 87.6 % Promedio = 87.2 %	Psilocina RRT 1.57 - 0.56 % RRT 1.41 - 0.06 % Total = 0.6 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 85.4 % Prep. 2 = 85.1 % Promedio = 85.2 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.40 % RRT 1.40 - 0.07 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 86.2 % Prep. 2 = 85.4 % Promedio = 85.8 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.40 % RRT 1.40 - 0.06 % Total = 0.5 %
	60 °C	Prep. 1 = 87.2 % Prep. 2 = 87.4 % Promedio = 87.3 %	Psilocina RRT 1.57 - 0.66 % RRT 1.41 - 0.09 % Total = 0.8 %	Prep. 1 = 90.3 % Prep. 2 = 87.6 % Promedio = 89.0 %	Psilocina RRT 1.57 - 0.58 % RRT 1.40 - 0.10 % Total = 0.7 %

[0235] La **Tabla 29** y la **FIGURA 11** muestran los resultados del almacenamiento de la composición de 1 mg de psilocibina con SMCC de bajo nivel con y sin desecante a 25 °C/60% RH, 40 °C/75%RH, y 60 °C durante dos semanas, un mes, tres meses y seis meses. El contenido

de humedad a T=0 de la composición fue de 6.77 %, según se determinó mediante el análisis de Karl Fisher.

Tabla 29. Resultados de prueba analítica de composición de 1 mg de SMCC de bajo nivel

		Muestras con desecante		Muestras sin desecante	
Punto temporal	Condiciones de almacenamiento	Ensayo	Sustancias relacionadas	Ensayo	Sustancias relacionadas
Inicial	N/A	Prep. 1 = 84.0 % Prep. 2 = 81.9 % Promedio = 82.9 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 84.0 % Prep. 2 = 81.9 % Promedio = 82.9 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %
2 semanas	25°C/60%RH	Prep. 1 = 66.6 % Prep. 2 = 67.6 % Promedio = 67.1 %	Psilocina RRT 1.60 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 67.4 % Prep. 2 = 69.5 % Promedio = 68.5 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 66.8 % Prep. 2 = 68.4 % Promedio = 67.6 %	Psilocina RRT 1.60 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 69.8 % Prep. 2 = 68.6 % Promedio = 69.2 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 = 70.1 % Prep. 2 = 70.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 68.8 % Prep. 2 = 71.2 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %

		Promedio = 70.3 %		Promedio = 70.0 %	
1 mes	25°C/60%RH	Prep. 1 = 77.7 % Prep. 2 = 77.0 % Promedio = 77.3 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 76.6 % Prep. 2 = 72.6 % Promedio = 74.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 76.8 % Prep. 2 = 75.6 % Promedio = 76.2 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 76.2 % Prep. 2 = 75.6 % Promedio = 75.9 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 = 77.6 % Prep. 2 = 75.5 % Promedio = 76.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 75.8 % Prep. 2 = 76.2 % Promedio = 76.0 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
3 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 76.1 % Prep. 2 = 77.8 % Promedio = 77.0 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 75.7 % Prep. 2 = 77.9 % Promedio = 76.8 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 76.8 % Prep. 2 =	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.35 - 0.1 %	Prep. 1 = 73.1 % Prep. 2 =	Psilocina RRT 1.51 - 0.2 % RRT 1.35 - 0.1 %

		77.2 % Promedio = 77.0 %	Total = 0.4 %	72.3 % Promedio = 72.7 %	Total = 0.3 %
	60 °C	Prep. 1 = 79.6 % Prep. 2 = 78.2 % Promedio = 78.9 %	Psilocina RRT 1.65 - 0.4 % RRT 1.50 - 0.1 % RRT 1.62 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 80.7 % Prep. 2 = 75.7 % Promedio = 78.2 %	Psilocina RRT 1.65 - 0.3 % RRT 1.50 - 0.1 % RRT 1.62 - 0.1 % Total = 0.5 %
6 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 78.1 % Prep. 2 = 74.4 % Promedio = 76.2 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.45 % RRT 1.41 - 0.06 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 72.6 % Prep. 2 = 76.2 % Promedio = 74.4 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.44 % RRT 1.41 - 0.06 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 74.2 % Prep. 2 = 76.0 % Promedio = 75.1 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.23 % RRT 1.40 - 0.07 % Total = 0.3 %	Prep. 1 = 75.2 % Prep. 2 = 69.3 % Promedio = 72.2 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.19 % RRT 1.40 - 0.06 % Total = 0.3 %
	60 °C	Prep. 1 = 75.7 % Prep. 2 = 77.3 % Promedio = 76.5 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.48 % RRT 1.41 - 0.10 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 76.3 % Prep. 2 = 77.7 % Promedio = 77.0 %	Psilocina RRT 1.57 - 0.40 % RRT 1.41 - 0.10 % Total = 0.5 %

[0236] La Tabla 30 y la FIGURA 12 muestran los resultados del almacenamiento de la composición en comprimido de 1 mg de psilocibina con y sin desecante a 25 °C/60% RH,

40 °C/75%RH, y 60 °C durante dos semanas, un mes, tres meses y seis meses. El contenido de humedad a T=0 de la composición fue de 3.05 %, según se determinó mediante el análisis de Karl Fisher.

Tabla 30. Resultados de prueba analítica de composición en comprimido de 1 mg de psilocibina

Punto temporal	Condiciones de almacenamiento	Muestras con desecante		Muestras sin desecante	
		Ensayo	Sustancias relacionadas	Ensayo	Sustancias relacionadas
Inicial	N/A	Prep. 1 = 93.0 % Prep. 2 = 90.4 % Promedio = 91.7 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.3 %	Prep. 1 = 93.0 % Prep. 2 = 90.4 % Promedio = 91.7 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.3 %
2 semanas	25°C/60%RH	Prep. 1 = 77.9 % Prep. 2 = 77.0 % Promedio = 77.4 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %	Prep. 1 = 83.2 % Prep. 2 = 84.3 % Promedio = 83.7 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 80.4 % Prep. 2 = 81.1 % Promedio = 80.7 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 84.6 % Prep. 2 = 85.3 % Promedio = 84.9 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %
	60 °C	Prep. 1 = 78.4 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 %	Prep. 1 = 83.5 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 %

		Prep. 2 = 81.1 % Promedio = 79.7 %	RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 2 = 83.2 % Promedio = 83.4 %	RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
1 mes	25°C/60%RH	Prep. 1 = 87.6 % Prep. 2 = 87.1 % Promedio = 87.4 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 89.7 % Prep. 2 = 88.5 % Promedio = 89.1 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 89.3 % Prep. 2 = 88.7 % Promedio = 89.0 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %	Prep. 1 = 88.1 % Prep. 2 = 83.6 % Promedio = 85.9 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.2 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.3 %
	60 °C	Prep. 1 = 86.1 % Prep. 2 = 86.4 % Promedio = 86.3 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 85.0 % Prep. 2 = 86.4 % Promedio = 85.7 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.3 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
3 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 85.6 % Prep. 2 = 86.7 % Promedio = 86.2 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.3 %	Prep. 1 = 85.0 % Prep. 2 = 86.9 % Promedio = 86.0 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.3 %

	40°C/75%RH	Prep. 1 = 85.9 % Prep. 2 = 85.8 % Promedio = 85.9 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.2 % RRT 0.70 - 0.1 % RRT 1.35 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 83.2 % Prep. 2 = 84.6 % Promedio = 83.9 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.2 % RRT 0.70 - 0.2 % RRT 1.35 - 0.1 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 = 83.8 % Prep. 2 = 83.3 % Promedio = 83.5 %	Psilocina RRT 1.64 - 0.3 % RRT 1.50 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 86.1 % Prep. 2 = 87.4 % Promedio = 86.7 %	Psilocina RRT 1.64 - 0.3 % RRT 1.44 - 0.1 % RRT 1.50 - 0.1 % Total = 0.5 %
6 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 84.3 % Prep. 2 = 83.9 % Promedio = 84.1 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.29 % RRT 1.40 - 0.07 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 85.3 % Prep. 2 = 84.1 % Promedio = 84.7 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.29 % RRT 1.41 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 83.6 % Prep. 2 = 83.8 % Promedio = 83.7 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.12 % RRT 1.40 - 0.09 % Total = 0.2 %	Prep. 1 = 82.7 % Prep. 2 = 82.1 % Promedio = 82.4 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.13 % RRT 1.40 - 0.08 % Total = 0.2 %
	60 °C	Prep. 1 = 82.6 % Prep. 2 = 83.8 % Promedio =	Psilocina RRT 1.57 - 0.34 % RRT 1.40 - 0.11 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 84.6 % Prep. 2 = 85.2 % Promedio =	Psilocina RRT 1.56 - 0.36 % RRT 1.40 - 0.13 % Total = 0.5 %

		83.2 %		84.9 %	
--	--	--------	--	--------	--

[0237] La **Tabla 31** y la **FIGURA 13** muestran los resultados del almacenamiento de la composición en comprimido de 5 % de psilocibina con y sin desecante a 25 °C/60% RH, 40 °C/75%RH, y 60 °C durante dos semanas, un mes, tres meses y seis meses. El contenido de humedad a T=0 de la composición fue de 2.72 %, según se determinó mediante el análisis de Karl Fisher.

Tabla 31. Resultados de prueba analítica de composición en comprimido de 5 mg de psilocibina

Punto temporal	Condiciones de almacenamiento	Muestras con desecante		Muestras sin desecante	
		Ensayo	Sustancias relacionadas	Ensayo	Sustancias relacionadas
Inicial	N/A	Prep. 1 = 86.5 % Prep. 2 = 84.7 % Promedio = 85.6 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 86.5 % Prep. 2 = 84.7 % Promedio = 85.6 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 % RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %
2 semanas	25°C/60%RH	Prep. 1 = 78.4 % Prep. 2 = 77.8 % Promedio = 78.1 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 81.2 % Prep. 2 = 81.0 % Promedio = 81.1 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 76.8 % Prep. 2 =	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 %	Prep. 1 = 76.9 % Prep. 2 =	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 %

		75.1 % Promedio = 76.0 %	Total = 0.5 %	79.8 % Promedio = 78.4 %	Total = 0.5 %
	60 °C	Prep. 1 = 80.6 % Prep. 2 = 81.0 % Promedio = 80.8 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 83.6 % Prep. 2 = 79.9 % Promedio = 81.7 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
1 mes	25°C/60%RH	Prep. 1 = 82.9 % Prep. 2 = 82.3 % Promedio = 82.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 86.0 % Prep. 2 = 84.0 % Promedio = 85.0 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 83.9 % Prep. 2 = 83.4 % Promedio = 83.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 82.8 % Prep. 2 = 81.6 % Promedio = 82.2 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 = 83.4 % Prep. 2 = 83.9 % Promedio = 83.6 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 83.8 % Prep. 2 = 86.4 % Promedio = 85.1 %	Psilocina RRT 1.59 - 0.4 % RRT 1.42 - 0.1 % Total = 0.5 %
3 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 84.2 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 %	Prep. 1 = 82.3 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.4 %

		Prep. 2 = 83.6 % Promedio = 83.9 %	RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %	Prep. 2 = 81.3 % Promedio = 81.8 %	RRT 1.36 - 0.1 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 81.7 % Prep. 2 = 81.6 % Promedio = 81.6 %	Psilocina RRT 1.50 - 0.4 % RRT 1.35 - 0.1 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 80.3 % Prep. 2 = 81.5 % Promedio = 80.9 %	Psilocina RRT 1.51 - 0.3 % RRT 1.35 - 0.1 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 = 83.4 % Prep. 2 = 83.9 % Promedio = 83.7 %	Psilocina RRT 1.64 - 0.5 % RRT 1.49 - 0.1 % Total = 0.6 %	Prep. 1 = 82.1 % Prep. 2 = 82.1 % Promedio = 82.1 %	Psilocina RRT 1.64 - 0.5 % RRT 1.49 - 0.1 % Total = 0.6 %
6 meses	25°C/60%RH	Prep. 1 = 81.3 % Prep. 2 = 80.2 % Promedio = 80.8 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.47 % RRT 1.40 - 0.06 % Total = 0.5 %	Prep. 1 = 82.1 % Prep. 2 = 81.3 % Promedio = 81.7 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.46 % RRT 1.40 - 0.07 % Total = 0.5 %
	40°C/75%RH	Prep. 1 = 80.2 % Prep. 2 = 80.5 % Promedio = 80.4 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.31 % RRT 1.40 - 0.08 % Total = 0.4 %	Prep. 1 = 79.9 % Prep. 2 = 79.2 % Promedio = 79.5 %	Psilocina RRT 1.56 - 0.29 % RRT 1.40 - 0.08 % Total = 0.4 %
	60 °C	Prep. 1 =	Psilocina RRT	Prep. 1 =	Psilocina RRT

		83.0 %	1.57 - 0.60 %	81.5 %	1.57 - 0.57 %
		Prep. 2 =	RRT 1.41 -	Prep. 2 =	RRT 1.41 -
		82.4 %	0.10 %	81.9 %	0.11 %
		Promedio =	Total = 0.7 %	Promedio =	Total = 0.7 %
		82.7 %		81.7 %	

[0238] La **Tabla 32** muestra los resultados del ensayo para el estudio de estabilidad de la muestra de control de cápsula de 1 mg de psilocibina.

5 **Tabla 32. Resultados del ensayo de muestra de control de cápsula de 1 mg de psilocibina**

Punto temporal	% de ensayo promedio
T = 2 semanas y 1 mes	101.5
T = 3 meses	97.1
T = 6 meses	100.6

[0239] **Resultados:** Para todos los estudios, el nivel de impureza de psilocina se mantuvo sin cambios durante todo el tiempo del estudio.

10 [0240] Las composiciones que contenían excipientes de dióxido de silicio mostraron una tendencia descendente creciente en el ensayo en comparación con la composición de control (véase la **Tabla 33**). Además, la **Tabla 33** indica que el uso de un desecante tiene un efecto limitado sobre la estabilidad de la composición.

Tabla 33. Diferencias en el % de ensayo desde T=0 meses a T=6 meses

	Control de Starcap de psilocibina al 1 %		SMCC de bajo nivel al 1 %		Comprimido de psilocibina al 1 %		Comprimido de psilocibina al 5 %	
Condiciones de almacenamiento	desecante	sin desecante	desecante	sin desecante	desecante	sin desecante	desecante	sin desecante
25 °C /60%RH	-2.1	-2.7	-6.7	-8.5	-7.6	-7.0	-4.8	-3.9
40 °C /75%RH	-4.7	-4.1	-7.8	-10.7	-8.0	-7.3	-5.2	-6.1
60 °C	-2.6	-0.9	-6.4	-5.9	-8.5	-6.8	-2.9	-3.9

* * * * *

[0241] Las modalidades ilustradas y descritas en la presente memoria descriptiva están destinadas únicamente a enseñar a los expertos en la técnica la mejor manera conocida por los inventores para llevar a cabo y usar la invención. Son posibles modificaciones y variaciones de las modalidades de la invención descritas anteriormente sin apartarse de la invención, tal como reconocerán los expertos en la técnica en virtud de las ilustraciones anteriores. Por lo tanto, se entenderá que, dentro del alcance de las reivindicaciones y sus equivalentes, la invención se puede poner en práctica de manera diferente a como se describe específicamente.

MODALIDADES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz de psilocibina; y
uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
en donde, después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes, la potencia de la psilocibina en la composición disminuye menos de 5 % y el equilibrio de masa de psilocibina y las sustancias relacionadas es mayor que 97 %.
2. La composición farmacéutica de la modalidad 1, en donde la composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente no interactúa química o físicamente con el éster de fosfonato de la psilocibina.
3. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-2, en donde la composición no contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable que sustancialmente interactúe química o físicamente con el éster de fosfonato de la psilocibina.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde la composición no contiene un silicato inorgánico, dióxido de silicio o un excipiente silicificado.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde la composición no contiene silicato de calcio y aluminio, silicato de calcio, tierra diatomácea, silicato de magnesio, Perlita, silicato de potasio, aerogel de sílice, dióxido de silicio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de calcio y sodio, silicato de sodio, talco (silicato de magnesio básico) o silicato tricálcico.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde la composición no contiene celulosa microcristalina silicificada.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde la composición no contiene polioles, manitol, xilitol, sacarosa, sorbitol o fructosa.
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la composición no contiene carbonato de calcio o fosfato de calcio.
- 5 9. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde la composición no contiene un deslizante.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un diluyente.
11. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde los uno o
10 más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un lubricante.
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-11, en donde la composición comprende:
- a) alrededor de 85-99 % en peso de un diluyente; y
- b) alrededor de 0.5-2.0 % en peso de un lubricante.
- 15 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde la composición comprende alrededor de 1 %-10 % en peso de psilocibina.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 10-13, en donde el diluyente es almidón pregelatinizado.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 11-14, en donde el
20 lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmoestearato de glicerilo, lauril estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, y aceite de ricino hidrogenado.
16. La composición farmacéutica de la modalidad 15, en donde el lubricante es estearil fumarato
25 de sodio.
17. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde la pureza química de la psilocibina en la composición no es menor que 97 %, según se determina mediante análisis de HPLC.
18. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la
30 composición comprende de 1 mg a 40 mg de psilocibina.
19. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la

composición comprende 1 mg de psilocibina.

20. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la composición comprende 5 mg de psilocibina.

5 21. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la composición comprende 10 mg de psilocibina.

22. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la composición comprende 25 mg de psilocibina.

23. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-22, en donde la psilocibina comprende una psilocibina cristalina.

10 24. La composición farmacéutica de la modalidad 23, en donde la psilocibina cristalina es el Polimorfo A cristalino.

25. La composición farmacéutica de la modalidad 23, en donde la psilocibina cristalina es el Hidrato A cristalino.

15 26. La composición farmacéutica de la modalidad 23, en donde la psilocibina cristalina es el Polimorfo A' cristalino.

27. La composición farmacéutica de la modalidad 23, en donde la psilocibina cristalina es el Polimorfo B cristalino.

28. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-22, en donde la psilocibina es amorfa.

20 29. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde la composición es una cápsula.

30. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde la composición es un comprimido.

25 31. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-22, en donde la composición es una solución.

32. La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde la uniformidad del contenido de la composición cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

33. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende:

30 a) mezclar de forma directa psilocibina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar una mezcla, y

b) rellenar una cápsula con la mezcla para proporcionar la composición farmacéutica, en donde la uniformidad del contenido de la composición cumple con la European Pharmacopeia 2.96. o USP <905>.

34.El método de la modalidad 33, en donde el equilibrio de masa de psilocibina y sustancias relacionadas en la composición disminuye en menos de 3 % después del almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un mes.

35.El método de cualquiera de las modalidades 33-34, en donde la mezcla comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 10 % en peso de psilocibina.

36.El método de cualquiera de las modalidades 33-35, en donde la cápsula contiene 1 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg de psilocibina.

37.El método de cualquiera de las modalidades 33-36, en donde los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un diluyente.

38.El método de cualquiera de las modalidades 33-37, en donde la mezcla comprende, además, un lubricante.

39.El método de cualquiera de las modalidades 33-38, en donde la mezcla no contiene un deslizante.

40.Una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de cualquiera de las modalidades 33-39.

41.Un método para el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de cualquiera de las modalidades 1-32 y 40.