

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 368**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2021** **PCT/EP2021/060763**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2021** **WO21214337**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2021** **E 21720758 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2023** **EP 3965741**

54 Título: **Formulación sistémica de un derivado de la piridinona para la enfermedad celíaca**

30 Prioridad:

24.04.2020 EP 20171440
03.12.2020 EP 20211713

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2023

73 Titular/es:

DR. FALK PHARMA GMBH (100.0%)
Leinenweberstrasse 5
79108 Freiburg, DE

72 Inventor/es:

GREINWALD, ROLAND;
MOHR, WOLFGANG;
TEWES, BERNHARD;
WILHELM, RUDOLF y
MOHRBACHER, RALF

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 955 368 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación sistémica de un derivado de la piridinona para la enfermedad celíaca

- 5 La presente invención se refiere a una formulación sistémica, en particular una formulación oral, para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, es decir, para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad celíaca, una intolerancia al gluten, es una indicación con alta prevalencia. La enfermedad celíaca se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado. En los pacientes afectados, el epitelio del intestino delgado se destruye sucesivamente tras la ingestión de alimentos que contienen gluten, lo que provoca una reducción de la absorción de nutrientes que, de nuevo, tiene un gran impacto en los pacientes afectados y se asocia, por ejemplo, a síntomas como pérdida de peso, anemia, diarrea, náuseas, pérdida de apetito y fatiga. Debido a estos hallazgos, existe una gran demanda de desarrollo de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad celíaca, así como de otras enfermedades asociadas a la transglutaminasa tisular. La transglutaminasa tisular es un elemento central durante la patogénesis de la enfermedad celíaca. La enzima endógena cataliza la desamidación del gluten/gliadina en la mucosa del intestino delgado y, por tanto, aumenta en gran medida la reacción inflamatoria. Por lo tanto, los inhibidores de la transglutaminasa tisular son adecuados para ser utilizados como agentes activos para la enfermedad celíaca. Aunque hay algunos compuestos disponibles, que podrían ser adecuados para el tratamiento de la enfermedad celíaca, hay varios inconvenientes asociados a estos compuestos, en particular la selectividad. Además, sigue siendo un gran problema en el campo farmacéutico establecer una biodisponibilidad adecuada de un fármaco en condiciones fisiológicas, en particular en el caso de una terapia sistémica. Además, en el caso de la enfermedad celíaca hay que conseguir una disponibilidad tópica en el duodeno, así como un alto nivel de fármaco en el tejido del duodeno.

- La WO 2019/202052 divulga compuestos peptidomiméticos que tienen una ojiva aceptora de Michael como inhibidores del factor de coagulación sanguínea FXIIIa y su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca.

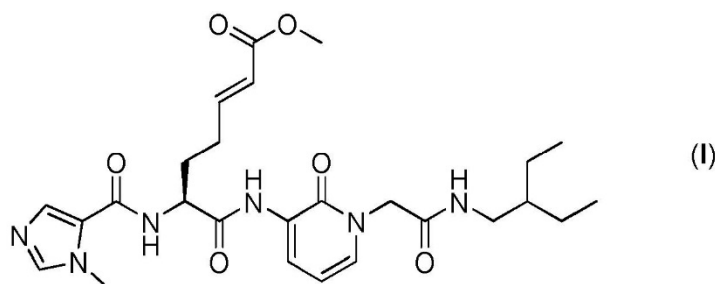
- La EP 2687511 divulga derivados de piridona como inhibidores de las transglutaminasas tisulares y composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas a la transglutaminasa tisular. La EP 2687511 divulga el (S,E)-metil-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato como inhibidor de la transglutaminasa tisular 2 y formulaciones, como formas de dosificación oral (comprimidos y cápsulas) y su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca. Sin embargo, no enseña una formulación para mejorar la biodisponibilidad.

- El objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica especialmente útil para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que presente una disponibilidad tópica, biodisponibilidad y un efecto inhibidor in vivo.

- El objetivo de la presente invención se resuelve mediante la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Otras características ventajosas, aspectos y detalles de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos de la presente solicitud.

Breve descripción de la invención

- El objetivo de la presente invención se resuelve mediante una formulación preferentemente sistémica que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):



- o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I) para usarse en la

profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Inesperadamente, se pudo comprobar que el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) presenta una disponibilidad tópica en el duodeno y una disponibilidad sistémica (biodisponibilidad) en el tejido del duodeno en caso de administración oral. Los estudios farmacocinéticos demostraron la biodisponibilidad tras la administración oral en varias especies, que aumentó en gran medida en el ser humano mediante la aplicación de la formulación sistémica (ejemplo 3 y 4).

Descripción de la invención

El término "formulación sistémica" se refiere a una composición farmacéutica adecuada para ser administrada de forma que un fármaco o agente activo esté disponible sistémicamente en todo el cuerpo de un organismo, por ejemplo, una forma de medicación para el sistema circulatorio de forma que todo el cuerpo se vea afectado. La administración puede tener lugar por vía enteral (absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal) o parenteral (por ejemplo, pulmonar, nasal, inyección o infusión). Preferentemente, el término "formulación sistémica" excluye la formulación para una aplicación intravenosa. El **sistema circulatorio**, también llamado **sistema cardiovascular** o **sistema vascular**, es un sistema de órganos que permite que la sangre circule y transporte nutrientes (como aminoácidos y electrolitos), oxígeno, dióxido de carbono, hormonas y células sanguíneas hacia y desde las células del cuerpo para proporcionar nutrición y ayudar en la lucha contra las enfermedades, estabilizar la temperatura y el pH y mantener la homeostasis.

El sistema circulatorio incluye el sistema linfático, que hace circular la linfa. El paso de la linfa, por ejemplo, es mucho más largo que el de la sangre. Por lo tanto, el término "formulación sistémica" se refiere a una formulación en la que el fármaco se distribuye por todo el cuerpo de un organismo mediante, por ejemplo, el sistema sanguíneo o linfático, por todo el cuerpo, por ejemplo, después de una inyección intravenosa o intramuscular o de la toma de una tableta, es decir, después de una administración enteral, en particular oral o parenteral.

Las formulaciones sistémicas aquí divulgadas se presentan preferentemente en forma de tableta, tableta recubierta, cápsula, polvo o gránulos.

Por el contrario, una **"formulación tópica"** es una formulación que se aplica en un lugar concreto del cuerpo o en el cuerpo donde debe actuar. Tópico significa "lugar", "localmente", "en un sitio específico", "externamente" o "limitado a un sitio específico del cuerpo". De este modo, se puede reducir el riesgo de posibles efectos secundarios no deseados en otras zonas del organismo. En la mayoría de los casos, la administración tópica significa la aplicación en superficies corporales como la piel o las membranas mucosas para tratar dolencias a través de una amplia gama de clases que incluyen cremas, espumas, geles, lociones y ungüentos. Muchos medicamentos tópicos son epicutáneos, es decir, se aplican directamente sobre la piel. Los medicamentos tópicos también pueden ser inhalados, como los medicamentos para el asma, o aplicados a la superficie de tejidos distintos de la piel, como las gotas para los ojos aplicadas a la conjuntiva, o las gotas para los oídos colocadas en el oído, los medicamentos aplicados a la superficie de un diente o la aplicación del fármaco por medio de una bomba, como una bomba osmótica.

Las formulaciones tópicas incluyen aural, bucal, endobronquial, epicutánea, inhalación, intraarticular, en el músculo glúteo mayor, intracardiaca, intracutánea, intralumbal, intralinfática, intramamaria, intranasal, intraneuronal, intraocular, intraorbital, intraósea, intrapericardial, intrapulmonar, intratecal, intratraqueal, intrauretral, intrauterina, intraventricular, intravesical, intravítrea, conjuntival, cutánea, nasal, perineural, retrobulbar, subconjuntival, vaginal y ciliar.

El término **"formulación parenteral"**, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que suele administrarse por inyección o infusión, e incluye, sin limitarse a, la inyección e infusión epidural, intraarterial, intravenosa, intravasal, intravascular, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, subcutánea, subcuticular y transdérmica. Preferentemente, la formulación parenteral se selecciona del grupo que comprende o consiste en la inyección e infusión epidural, intravasal, intravascular, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, subcutánea, subcuticular y transdérmica. Preferentemente, las formulaciones intraarteriales e intravenosas están excluidas de las formulaciones parenterales.

"Formulación enteral", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que suele ser un medicamento que se absorbe a través de la boca (vía oral, oralmente, peroralmente): tabletas, grageas, cápsulas, jugos, gotas, etc. Estos medicamentos se absorben en la sangre en el tracto gastrointestinal, y luego entran en el hígado a través del sistema de la vena porta y luego en el torrente sanguíneo a través de la vena hepática. El término, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que suele administrarse incluyendo, sin limitarse, por vía enteral, intragastral, sublingual, peroral (oral) y rectal. Preferentemente, la formulación enteral consiste en una formulación que se selecciona del grupo que comprende o consiste en enteral, intragastral, sublingual, peroral (oral) y rectal.

"Formulación oral", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que es un medicamento que se absorbe a través de la boca (vía oral, oralmente, peroralmente): tabletas, grageas, cápsulas, jugos, gotas, etc. Estos medicamentos se absorben en la sangre en el tracto gastrointestinal, y luego entran en el

hígado a través del sistema de la vena porta y luego en el torrente sanguíneo a través de la vena hepática. El término, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que se administra por vía oral.

La formulación sistémica puede presentarse en forma líquida o sólida, incluyendo soluciones, gotas orales, suspensiones, emulsiones, polvos, gránulos como gránulos efervescentes, tabletas como tabletas sin recubrimiento, tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, tabletas solubles, tabletas masticables, liofilizados orales, píldoras, pastillas, píldoras comprimidas, tabletas sublinguales, tabletas bucales, gránulos, gránulos efervescentes y cápsulas, polvos, gránulos, microgránulos y pellets. En particular, la formulación sistémica puede ser una preparación líquida que incluya soluciones orales, suspensiones, emulsiones, polvos y gránulos para soluciones y suspensiones orales, gotas orales, polvos para gotas orales, jarabes y polvos y gránulos para jarabes o en forma sólida que incluya tabletas no recubiertas, tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, tabletas solubles, tabletas masticables, liofilizados orales, píldoras, pastillas, píldoras comprimidas, tabletas sublinguales, tabletas bucales, gránulos, gránulos efervescentes y cápsulas. Las formulaciones farmacéuticas preferidas son las tabletas recubiertas y sin recubrir, y las cápsulas, ya sean duras o blandas. Más preferentemente, la formulación es una tableta o una cápsula. A modo de ejemplo, puede mencionarse el agua o las soluciones de agua/propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Preferentemente, la formulación sistémica es una formulación sólida, más preferentemente una formulación enteral sólida, y más preferentemente una formulación oral o una formulación oral sólida.

"Administración tópica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de una formulación tópica.

"Administración sistémica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de una formulación sistémica.

"Disponibilidad tópica", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a la liberación del fármaco desde su formulación, tal como por ejemplo desde un vehículo de una formulación o desde una tableta, hasta el lugar en donde el fármaco debe ser absorbido por el tejido u órgano específico para que el fármaco pueda actuar.

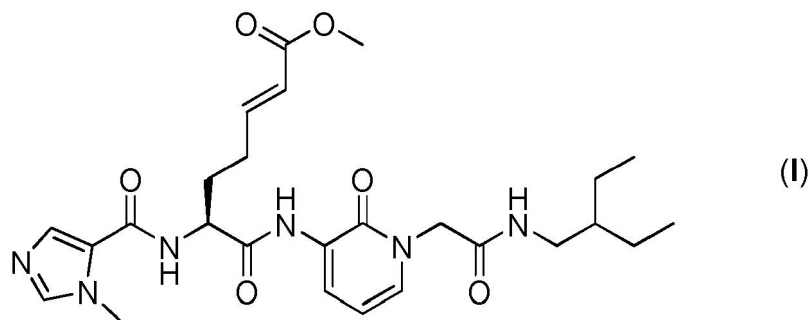
El término "disponibilidad sistémica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la proporción de la dosis de un fármaco que llega intacta a la circulación sistémica tras su administración por una vía distinta a la intravenosa. El término "disponibilidad sistémica" también se refiere a la medida en que un fármaco u otra sustancia es absorbida por un tejido u órgano específico tras su administración. Por ejemplo, un fármaco que se administra por vía oral y supera la barrera epitelial del intestino se encuentra en el tejido del intestino, por lo que tiene una disponibilidad sistémica o, en otras palabras, está disponible sistémicamente. "Disponibilidad sistémica" y "disponible sistémicamente" son sinónimos de "biodisponibilidad" o "biodisponible". Por lo tanto, también los compuestos administrados por vía tópica pueden presentar una disponibilidad sistémica, lo cual es de especial importancia cuando la diana farmacéutica se encuentra más allá de la barrera epitelial, como ocurre en la enfermedad celíaca.

El término "nivel del fármaco" se refiere al nivel del fármaco en el plasma, tejido u órgano, y la frase "disponibilidad sistémica en el sitio de acción o diana" se refiere al mismo aspecto.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de ciertos ingredientes que poseen la misma actividad que los compuestos no modificados y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo.

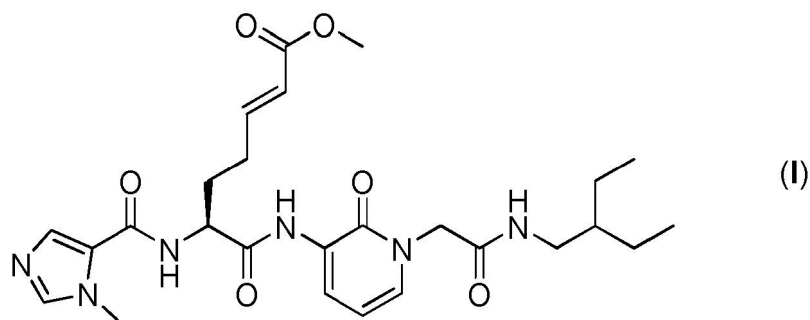
Una sal farmacéuticamente aceptable puede formarse, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos adecuados incluyen el ácido acético, el ácido acetilsalicílico, el ácido di-carboxílico orgánico tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico, el ácido tri-carboxílico orgánico tal como el ácido cítrico o el citrato hidrógeno de sodio, el ácido algínico, el ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido bisulfónico, ácido bórico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicérico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxietansulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múico, ácido naftalinosulfónico, ácido naftílico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido tosílico, ácido undecilénico y aminoácidos derivados natural y sintéticamente. Preferentemente, el ácido es el ácido adípico, el ácido fumárico, el ácido glutárico, más preferentemente, el ácido es el ácido adípico.

Así, otro aspecto de la presente invención se refiere a la sal de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):



o un enantiómero, un solvato o un hidrato del mismo para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Una realización de la invención está relacionada con una formulación sistémica que contiene una sal de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):



y ácido adípico, o un enantiómero, un solvato o un hidrato de la sal de fórmula (I) y ácido adípico para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvatos" se refiere a las formas de un compuesto, en particular el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, que forman un complejo a través de la coordinación con moléculas de disolvente.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidratos" se refiere a las formas de un compuesto, en particular el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, que forman un complejo mediante la coordinación con moléculas de agua.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente activo, o de un agente o fármaco farmacéuticamente activo o de un ingrediente farmacéutico activo, que son sinónimos en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente activo o de un agente farmacéuticamente activo o de un fármaco o de un ingrediente farmacéutico activo suficiente para tener el efecto farmacológico deseado. En consecuencia, estas cantidades son eficaces para tratar la enfermedad, pero lo suficientemente bajas para evitar efectos secundarios graves. Una cantidad terapéuticamente efectiva del agente farmacéutico activo causará un alivio sustancial de los síntomas cuando se aplique repetidamente a lo largo del tiempo. Las cantidades eficaces del agente farmacéuticamente activo variarán en función de la afección o afecciones particulares que se traten, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, los componentes específicos de la composición que se utilice y otros factores similares.

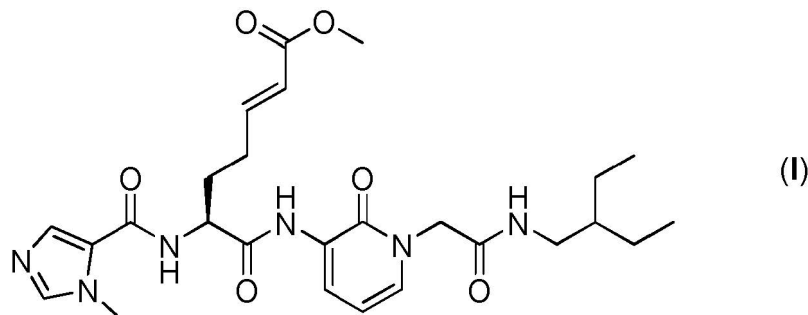
Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos "agente activo", "agente farmacéuticamente activo", "fármaco" o "ingrediente farmacéutico activo", que son sinónimos, se refieren a un compuesto que muestra un efecto terapéutico sobre un mamífero, en particular un ser humano.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que, tras su administración, demuestra un efecto terapéutico en un mamífero.

Las formulaciones sistémicas para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca de acuerdo con la invención, tal como se describe en el presente documento, contienen preferentemente 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-

oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación de la presente invención se refiere por tanto a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I) para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca:



Además, la formulación sistémica puede ser una formulación enteral o parenteral. Una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la formulación sistémica está en forma de formulación enteral o parenteral.

Es preferible que la formulación sistémica sea en forma de formulación oral, en particular una formulación sólida oral. Una formulación oral es una forma específica de una formulación enteral. Por lo tanto, una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la formulación sistémica está en forma de formulación oral.

Además, el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo puede administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente activas, solvato o hidrato, opcionalmente utilizando portadores, matriz, excipientes o extensores farmacéuticamente aceptables esencialmente no tóxicos. Las formulaciones se preparan de manera conocida en un portador sólido o fluido convencional utilizando un excipiente farmacéuticamente aceptable convencional en una dosis adecuada.

Así, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender además un excipiente. Una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere así a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente.

Para la diana duodenal, es decir, para la administración específica de fármacos en el duodeno, es necesaria una formulación que muestre una rápida liberación tras el paso por el estómago. Después, la dosis de fármaco administrada debe disolverse rápida y completamente. Hay que compensar las variaciones de pH en el estómago tras la administración oral y garantizar que la dosis de fármaco administrada se disuelva eficazmente. Cuanto mayor sea la disponibilidad sistémica (AUC) junto con la absorción en la mucosa del duodeno (indicada por un t_{max} temprano), mayor será el efecto farmacológico esperado.

La liberación en el duodeno está indicada por un t_{max} temprano, donde t_{max} es el momento en el que se puede medir la concentración máxima en el plasma, tejido u órgano.

El excipiente puede ser un acidulante. El término "acidulante" se refiere a una sustancia que, cuando se disuelve en agua, produce un nivel de pH menor a 7.0. Así, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un acidulante. Los acidulantes incluyen ácidos orgánicos tal como el ácido ascórbico, el ácido orgánico di-carboxílico tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico (ácido hexanedioico), o el ácido glutámico, y el ácido orgánico tri-carboxílico tal como el ácido cítrico, o el citrato hidrógeno de sodio. Preferentemente, el acidulante es el ácido adípico.

Los "acidulantes" preferidos para las formulaciones sistémicas aquí divulgadas se seleccionan del grupo que consiste

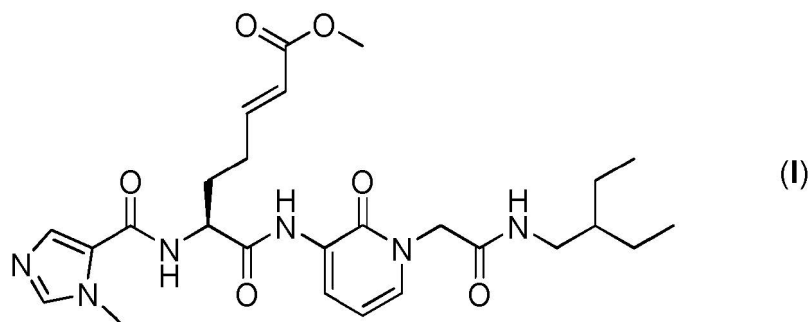
en ácido ascórbico, ácidos orgánicos di-carboxílicos tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico, el ácido glutámico y los ácidos orgánicos tri-carboxílicos, el ácido cítrico y el citrato hidrógeno de sodio.

- 5 Los "acidulantes" más preferidos para las formulaciones sistémicas tal como se divulgan en el presente documento se seleccionan del grupo que consiste en ácido adípico, ácido fumárico y ácido glutárico.

Así, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un acidulante.

- 10 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un acidulante.

- 15 Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I)



o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante.

- 35 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un acidulante, y en donde al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido orgánico di-carboxílico y ácido orgánico tri-carboxílico. Preferentemente, al menos un acidulante se selecciona del grupo que consiste en el ácido di-carboxílico orgánico y el ácido tri-carboxílico orgánico. Más preferentemente, el al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en el ácido di-carboxílico orgánico y el ácido tri-carboxílico orgánico. Aún más preferentemente, el al menos un acidulante se selecciona del grupo que consiste en el ácido di-carboxílico orgánico y el ácido tri-carboxílico orgánico.

- 45 Así, una reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante, en donde al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido di-carboxílico orgánico y ácido tri-carboxílico orgánico.

- 55 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un acidulante, y en donde al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en el ácido ascórbico, los ácidos di-carboxílicos orgánicos tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico, el ácido glutámico y los ácidos tri-carboxílicos orgánicos, el ácido cítrico y el citrato de sodio. Preferentemente, al menos un acidulante se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido adípico, ácido glutámico, ácido cítrico y citrato hidrógeno de sodio. Más preferentemente, el al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido adípico (ácido hexanedioico) o ácido

glutámico.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante, en donde al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido adípico (ácido hexanedioico) o ácido glutámico.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante, en donde al menos un acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido adípico (ácido hexanedioico), ácido fumárico y ácido glutárico.

Una reivindicación particularmente preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un acidulante, en donde el acidulante es ácido adípico.

Una reivindicación particularmente preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante, en donde al menos un acidulante es ácido adípico.

Una reivindicación particularmente preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido adípico.

La solución del fármaco es transportada al duodeno tras el paso por el estómago. El duodeno es el lugar de acción. Este paso está relacionado -al menos en estado de ayuno- con un aumento del pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6. La dosis de fármaco tiene que permanecer en la solución, es decir, el fármaco no debe precipitar. Este efecto puede lograrse mediante la adición de un inhibidor de precipitación polimérica. Así, el inhibidor de precipitación polimérica inhibe la cristalización de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y funciona como inhibidor de la cristalización.

Los inhibidores de precipitación polimérica son polímeros capaces de estabilizar el estado de sobresaturación del fármaco, es decir, son capaces de impedir la nucleación de las moléculas del fármaco o el crecimiento de las partículas del fármaco inicialmente formadas, lo que se consigue cubriendo la superficie de las partículas del fármaco, impidiendo así la interacción partícula-partícula, o aumentando la viscosidad del medio de suspensión. Se cree que la capacidad de los inhibidores de la precipitación para estabilizar cinéticamente el estado sobresaturado del fármaco es el resultado de las interacciones intermoleculares entre el fármaco y el polímero en solución (por ejemplo, a través de enlaces de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas), la capacidad del polímero para obstaculizar estéricamente el proceso de cristalización o el aumento de la viscosidad del medio de suspensión.

La solubilidad de saturación de dicho compuesto es baja a un valor de pH en el duodeno (ejemplo 5 y figura 4). Sin embargo, el compuesto es soluble en el entorno ácido del estómago, apoyado por la adición del acidulante, lo que conduce a soluciones sobresaturadas antes de entrar en el intestino delgado. Esta solución se estabiliza mediante la adición de un inhibidor de precipitación polimérica que también puede actuar como aglutinante. Al llegar al duodeno, el valor del pH de la solución aumenta, reduciendo así la solubilidad del compuesto. Sin embargo, en esta solución acuosa, el inhibidor de precipitación polimérica y/o el aglutinante ejercen su acción desacelerando la precipitación o la cristalización del fármaco a través de la complejación. Además, el aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica aumenta la viscosidad en el medio, lo que intensifica aún más el efecto.

Así, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender además un inhibidor de precipitación polimérica. Así, el excipiente puede ser un inhibidor de precipitación polimérica.

El término "inhibidor de precipitación polimérica" se refiere a un material que desacelera la precipitación o cristalización de un fármaco.

El "inhibidor de precipitación polimérica" incluye los derivados de la celulosa, los derivados del almidón, los derivados del dextrano/dextrina, los derivados del poliéter, los derivados del polivinilo, los derivados del ácido poliacrílico y los derivados de la poliamina, los derivados del ácido polisulfónico y una combinación de los mismos.

- 5 En algunas reivindicaciones, el "inhibidor de precipitación polimérica" se selecciona del grupo que comprende o consiste en:

los derivados de la celulosa, incluidos, pero no limitados a, la celulosa microcristalina (MCC), el ftalato de acetato de celulosa (CAP), el tereftalato de acetato de celulosa, el isoftalato de acetato de celulosa, el butirato de acetato de celulosa (CAB), acetato de celulosa trimetilado (CAT), metilcelulosa (MC), ftalato de acetato de metilcelulosa, etilcelulosa (EC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa (CMEC), hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC o hiprolosa), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC) carboximetil hidroxietilcelulosa sódica (NaCMHEC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, ftalato de hipromelosa), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, succinato de acetato de hipromelosa); derivados del almidón, incluidos, pero sin limitarse al hidroxietilalmidón, el hidroxipropilalmidón (HPS) y el almidón pregelatinizado;

derivados de dextrano/dextrina, incluyendo, pero sin limitarse a ciclodextrano (es decir cicloisomalto-heptaosa (CI-7), cicloisomalto-octaosa (CI-8), cicloisomalto-nonaosa (CI-9)), hidroxipropil dextrano, maltodextrina, α - β - γ -ciclodextrina 2-hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), sal sódica de sulfobutil- β -ciclodextrina, metilado- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina;

derivados de poliéter, incluidos, entre otros, el polietilenglicol (PEG), el óxido de polietileno (PEO), el poliéter poliol, el poli(propilenglicol) bis(2-aminopropiléter) (PPGAE), el poli(óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO, poloxámero), tal como el poloxámero 188 y el poloxámero 407,

los derivados polivinílicos, incluidos, entre otros, el alcohol polivinílico (PVA), el ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), la polivinilpirrolidona (PVP), la polivinilpirrolidona-co-acetato de polivinilo (PVPVA), el copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®),

derivados del ácido poliacrílico, incluidos, entre otros, el poli(ácido acrílico) (PAA), el poli(acrilamida/ácido acrílico) (PAC-AC), el polimetilacrilato (PMA), el ácido polimetacrílico, el poli(ácido metacrílico/metilmetacrilato), el poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo);

derivados de poliaminas, incluyendo, pero sin limitarse al polietileno imina (PEI), cloruro de hidrógeno de polialilamina, cloruro de polialildimetil amonio y poli(2-etil-2-oxazolina);

derivados del ácido polisulfónico, incluido, entre otros, el ácido poliestirensulfónico (PSSA); y

una combinación de al menos dos de los inhibidores de la precipitación polimérica antes mencionados.

Preferentemente, el "inhibidor de precipitación polimérica" se selecciona del grupo que comprende o consiste en: celulosa microcristalina (MCC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), tereftalato de acetato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), trimelato de acetato de celulosa (CAT), metilcelulosa (MC) ftalato de acetato de metilcelulosa, etilcelulosa (EC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa (CMEC), hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC o hiprolosa), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa sódica (NaCMHEC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, ftalato de hipromelosa), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, succinato de acetato de hipromelosa), hidroxietilalmidón, hidroxipropilalmidón (HPS) y almidón pregelatinizado, ciclodextrano (es decir., cicloisomalto-heptaosa (CI-7), cicloisomalto-octaosa (CI-8), cicloisomalto-nonaosa (CI-9)), hidroxipropil dextrano, maltodextrina, α - β - γ -ciclodextrina 2-hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), sal de sodio de sulfobutil- β -ciclodextrina, metilado- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), poliéter poliol, poli(propilenglicol) bis(2-aminopropil éter) (PPGAE), poli(óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO, poloxámero) tal como el poloxámero 188 y el poloxámero 407, alcohol polivinílico (PVA), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona-co-acetato de polivinilo (PVPVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), poli(ácido acrílico) (PAA), poli(acrilamida/ácido acrílico) (PAC-AC), polimetilacrilato (PMA), ácido polimetacrílico, poli(ácido metacrílico/metilmetacrilato), poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo), polietileno imina (PEI), cloruro de hidrógeno de polialilamina, cloruro de polialildimetilamonio, poli(2-etil-2-oxazolina), ácido poliestirensulfónico (PSSA); y una combinación de al menos dos de los inhibidores de la precipitación polimérica antes mencionados.

Más preferentemente, el "inhibidor de precipitación polimérica" se selecciona del grupo que comprende o consiste en: celulosa microcristalina (MCC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), tereftalato de acetato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), trimetilado de acetato de celulosa (CAT) metilcelulosa (MC), ftalato de acetato de metilcelulosa, etilcelulosa (EC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa (CMEC), hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC o hiprolosa), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa sódica (NaCMHEC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP, hipromelosa ftalato) acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, acetato succinato de hipromelosa), polietilenglicol

(PEG), óxido de polietileno (PEO), poliéter poliol, poli(glicol de propileno) bis(2-aminopropil éter) (PPGAE), poli(óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO, poloxámero) como poloxámero 188 y poloxámero 407, alcohol polivinílico (PVA) ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona-co-acetato de polivinilo (PVPVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®) poli(ácido acrílico) (PAA), poli(acrilamida/ácido acrílico) (PAC-AC), polimetilacrilato (PMA), ácido polimetacrílico, poli(ácido metacrílico/metilmetacrilato), poli(ácido metacrílico/acrilato de etilo) y

una combinación de al menos dos de los inhibidores de la precipitación polimérica antes mencionados.

Más preferentemente, los inhibidores de precipitación polimérica adecuados incluyen la L-hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, el polietilenglicol (PEG), el poli(óxido de etileno)-poli (óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) (= poloxámero), el alcohol polivinílico (PVA) polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), y/o carboximetilcelulosa sódica. Aún más preferentemente, el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), celulosa y derivado de celulosa. Más preferentemente, el inhibidor de precipitación polimérica es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), una celulosa, un derivado de la celulosa o una combinación de celulosa y un derivado de la celulosa.

Preferentemente, la celulosa es celulosa microcristalina (MCC) y el derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina (MCC), acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato tereftalato de celulosa acetato isoftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), acetato trimetilado de celulosa (CAT), metilcelulosa (MC), acetato ftalato de metilcelulosa, etilcelulosa (EC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa (CMEC), hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC o hiprolosa), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), carboximetil hidroxietilcelulosa sódica (NaCMHEC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, ftalato de hipromelosa), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, succinato de acetato de hipromelosa).

Aún más preferentemente, el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Más preferentemente, el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa actúa como inhibidor de precipitación polimérica y como desintegrante, de modo que se puede reducir la cantidad de desintegrante.

Las formulaciones sistémicas tal como se divulgan en el presente documento y especialmente las formulaciones sistémicas para la administración oral contienen como inhibidor de precipitación polimérica más preferentemente alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), -L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Las formulaciones sistémicas aquí divulgadas, y especialmente las formulaciones sistémicas para la administración oral, comprenden preferentemente al menos un acidulante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Las formulaciones sistémicas aquí divulgadas, y especialmente las formulaciones sistémicas para administración oral, contienen preferentemente ácido adípico como acidulante y alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa como inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en celulosa y derivados de la celulosa.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), celulosa y derivado de celulosa.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

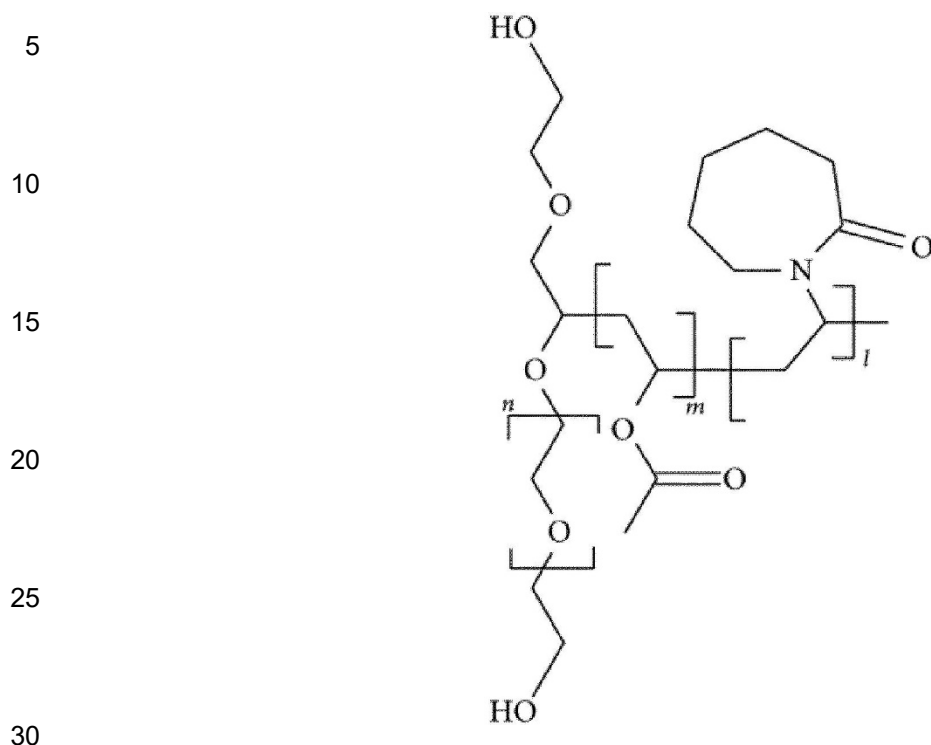
Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un aglutinante. Así, el excipiente puede ser un aglutinante. Los aglutinantes se caracterizan por ser sustancias que unen o "pegan" los polvos entre sí y, en consecuencia, sirven de "pegamento" en la formulación. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el azúcar, como la sacarosa; los polisacáridos, como la goma xantana, la goma guar, la carragenina, los almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y las patatas, y el almidón preaglutinado (modificado) derivado del trigo, el maíz, el arroz y las patatas, el glicolato sódico de almidón; las gomas naturales, como la goma de acacia, la gelatina y el tragacanto; derivados de algas marinas tal como el ácido alginico, el alginato sódico y el alginato cálcico de amonio, la celulosa o sus derivados, como la hidroxipropilcelulosa, la L-hidroxipropilcelulosa (hidroxipropilcelulosa poco sustituida), la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa, o la polivinilpirrolidona, en particular la povidona K25. Preferentemente, el aglutinante es un polímero, más preferentemente un polímero formador de gel, más preferentemente el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, más preferentemente L-hidroxipropilcelulosa, y más preferentemente una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa también actúa como inhibidor de precipitación polimérica y desintegrante.

La hidroxipropilcelulosa es un poli(hidroxipropil) éter de celulosa parcialmente sustituido. Puede contener como máximo un 0.6% de sílice u otro agente antiaglomerante adecuado. La hidroxipropilcelulosa está disponible comercialmente en varios grados diferentes que tienen diversas viscosidades de solución. El peso molecular oscila entre 50000-1250000. La hidroxipropilcelulosa es en parte celulosa O-(2-hidroxipropilada). Contiene de 53.4% a 80.5% de grupos hidroxipropoxi con referencia a la sustancia seca. El grado medio de polimerización oscila entre 200 y 300. El grado molar de sustitución es de alrededor de 4. La "hidroxipropilcelulosa de baja sustitución" (L-HPC o LHPC) es un poli(hidroxipropil) éter de celulosa de baja sustitución. Está disponible en el mercado en diferentes grados que tienen diferentes tamaños de partículas y niveles de sustitución.

La hidroxipropilcelulosa poco sustituida contiene entre un 5% y un 16% de grupos hidroxipropóxicos con referencia a la sustancia seca. El grado molar de sustitución es < 1. En particular, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida es una celulosa O-(2-hidroxipropilada) poco sustituida que contiene no menos del 5.0% ni más del 16.0% de grupos hidroxipropoxi (-OCH₂ CHOCH₃), calculados sobre la base seca.

"El copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-glicol (PCL-PVAc-PEG) (*Soluplus*®) tiene la siguiente estructura química:



"Povidona" se utiliza como sinónimo de polivinilpirrolidona (PVP).

La polivinilpirrolidona se compone de polímeros lineales de 1-etilpirrolidina-2-ona. Los diferentes tipos de polivinilpirrolidona se caracterizan por la viscosidad de sus soluciones, expresada por el valor K. La polivinilpirrolidona se presenta como un polvo o copos de color blanco a blanco amarillento y es fácilmente soluble en agua. El valor K es una clasificación habitual en la industria del plástico y está directamente relacionado con la masa molar media del polímero. Esto permite deducir indirectamente del valor K el grado de polimerización y, por tanto, la longitud de la cadena. La povidona K25, la povidona K30 o la povidona K90 están disponibles en el mercado. Como aglutinante se utiliza preferentemente la povidona K25. El peso molecular medio aproximado de la povidona K25 es de 30.000 en el intervalo de 28.000 g/mol (KDa) a 34.000 g/mol (KDa).

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante, y en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una polivinilpirrolidona.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona, y en donde la polivinilpirrolidona es povidona K25.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y povidona K25.

Además, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un aglutinante y/o un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica. Preferentemente, al menos un excipiente funciona como aglutinante y como inhibidor de precipitación polimérica al mismo tiempo. Así, al menos un excipiente es un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un compuesto que sea un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un aglutinante y al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), celulosa, un derivado de la celulosa, una combinación de celulosa y un derivado o combinación de derivados de la celulosa.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica, en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), celulosa, un derivado de celulosa, una combinación de celulosa y un derivado o combinación de derivados de celulosa.

- Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica, en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un aglutinante y un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-glicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa y al menos un aglutinante que se selecciona del grupo de L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y/o polivinilpirrolidona.
- Una reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante y/o al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica es una celulosa, un derivado de la celulosa, una combinación de celulosa y un derivado de la celulosa o una combinación de derivados de la celulosa.
- Y el aglutinante es celulosa, un derivado de la celulosa, una combinación de celulosa y un derivado o combinación de derivados de la celulosa, y/o povidona K25.
- Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), celulosa, un derivado de la celulosa, una combinación de celulosa y un derivado o una combinación de derivados de la celulosa, y el aglutinante es celulosa, un derivado de la celulosa, una combinación de celulosa y un derivado o una combinación de derivados de la celulosa, y/o povidona K25.
- Otra reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un aglutinante y/o al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica, donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa, y en la que el aglutinante es L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y/o povidona K25.

Otra reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica, donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa, y en la que el aglutinante es L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y/o povidona K25.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, donde al menos un excipiente es un aglutinante y/o al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica, y donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-glicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa-hidroxipropilcelulosa, o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, siendo el aglutinante povidona K25.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aglutinante y/o un inhibidor de precipitación polimérica, en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en donde el aglutinante es povidona K25.

Los datos del estudio farmacocinético en humanos confirman la alta biodisponibilidad relativa del compuesto (I). Una alta biodisponibilidad relativa en este contexto debe entenderse en comparación con los estudios en animales que se han realizado anteriormente.

La inhibición in vivo de la transglutaminasa tisular del intestino delgado (TG2) por el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se demostró en el modelo de inflamación del intestino delgado con ácido polinosínico:polidilíico (poli(I:C)). La activación de la TG2 intestinal se indujo en las 2-4 horas siguientes a la administración de poli(I:C). La inflamación fue más pronunciada en el yeyuno y el colon. La actividad de la TG2 aumentó en el intestino delgado hasta 2 y 4 veces, respectivamente, como ocurre en la enfermedad celíaca activa. La administración del inhibidor de la TG2 como compuesto simple y no formulado fue segura y redujo la actividad de la TG2 intestinal a niveles normales. Esto fue paralelo a una inflamación intestinal atenuada (Encalada Ventura et al. 2018).

La adición de un acidulante garantiza la disolución completa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el estómago, pero el pH en el duodeno aumenta de 2 a 6, por lo que el fármaco puede precipitar antes de llegar al duodeno o en el duodeno. Para asegurar una disolución completa de dicho compuesto, un transporte al duodeno y un fármaco en forma disuelta en el duodeno, la formulación de acuerdo con la invención contiene preferentemente un acidulante, y/o un inhibidor de precipitación polimérica.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo se absorbe en el duodeno y una dosis baja de 20-50 mg es suficiente para alcanzar una concentración terapéutica efectiva del fármaco en el ser humano (ejemplo 3, Figura 1).

Además, no se observaron efectos secundarios relacionados con posibles acciones fuera del objetivo en humanos, ni siquiera a dosis de hasta 500 mg. Como ya se ha mencionado, esto es especialmente sorprendente debido a que la TG2 se expresa de forma ubicua en casi todos los tipos y compartimentos celulares, está presente en la superficie de las células y se segrega a la matriz extracelular, y está presente en varios órganos, por lo que se podría prever que los efectos fuera del objetivo serían muy probables.

Así, la formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un acidulante y/o un inhibidor de precipitación polimérica. Preferentemente, la formulación sistémica comprende un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la

profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en acidulante, e inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante y al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, pues, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en acidulante, e inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el acidulante se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido adípico, ácido fumárico y ácido glutárico; y el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), celulosa y derivado de celulosa.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el acidulante es ácido adípico, y el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), celulosa y derivado de celulosa.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante y al menos un inhibidor de precipitación polimérica, en donde el acidulante es ácido adípico, y el inhibidor de precipitación polimérica se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), celulosa y derivado de celulosa.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante que se selecciona del grupo que comprende o consiste en ácido adípico, ácido fumárico y ácido glutárico y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un

enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y al menos un inhibidor de precipitación polimérica que se selecciona del grupo que comprende o consiste en alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

5 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, y un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el acidulante es ácido adípico, y el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-glicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

10 15 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un acidulante, y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica, y en donde el acidulante es ácido adípico, y el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol (*Soluplus*®), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

20 25 Una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la formulación sistémica comprende además al menos un excipiente en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica, en donde el acidulante se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido di-carboxílico orgánico, tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico o el ácido glutámico, y el ácido tri-carboxílico orgánico, tal como el ácido cítrico, o el citrato hidrógeno de sodio.

30 35 Una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que la formulación sistémica comprende además al menos un excipiente, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en acidulante y aglutinante, donde el acidulante se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido di-carboxílico orgánico como ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido adípico, o ácido glutámico, y ácido tri-carboxílico orgánico como ácido cítrico, o citrato hidrógeno de sodio, y donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en azúcar, como sacarosa; polisacáridos como la goma xantana, la goma guar, la carragenina, los almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y las patatas, y el almidón preaglutinado derivado del trigo, el maíz, el arroz y las patatas, el glicolato sódico de almidón; ácidos poliacrílicos; gomas naturales como la goma de acacia, la gelatina y el tragacanto derivados de algas marinas tal como el ácido algínico, el alginato sódico y el alginato cálcico de amonio, la celulosa o sus derivados como la hidroxipropilcelulosa, la L-hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa, o la polivinilpirrolidona.

40 45 50 La formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca de acuerdo con la invención puede comprender un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica y/o un aglutinante.

55 Una reivindicación para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica y un aglutinante.

60 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante, al menos un inhibidor de precipitación polimérica y al menos un aglutinante.

65 Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en

la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante al menos un inhibidor de precipitación polimérica y al menos un aglutinante, en donde el acidulante es ácido adípico, el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico (PVA) un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-glicol (*Soluplus®*), L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y el aglutinante es polivinilpirrolidona.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un desintegrante.

Así, el excipiente puede ser un desintegrante. El término "**desintegrante**" se refiere a los materiales añadidos a la composición para favorecer la desintegración de la formulación y la liberación del principio activo farmacéutico. Entre los desintegrantes adecuados se encuentran los almidones, los almidones modificados que son solubles en agua fría, tal como el carboximetilalmidón de sodio; los derivados de la celulosa, como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa de sodio, la celulosa microcristalina y la celulosa micro cristalina reticulada, como la croscarmelosa de sodio; alginatos tal como el ácido algínico y el alginato de sodio; arcillas como las bentonitas y mezclas espumantes; compuestos efervescentes tal como combinaciones de ácido cítrico, ácido tartárico, citrato de sodio, citrato de hidrógeno disódico, citrato monosódico, carbonato hidrógeno de sodio y/o potasio que reaccionan en presencia de agua para dar dióxido de carbono. Preferentemente, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un desintegrante.

Una reivindicación de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un desintegrante.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un acidulante, un aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica, y/o un desintegrante.

Una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante y un desintegrante.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender un lubricante/deslizante. El excipiente puede ser, por tanto, un lubricante/deslizante. Los lubricantes/deslizantes son materiales que evitan el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de los granulados para que el flujo sea suave y uniforme, y reducen la fricción entre las superficies en contacto directo para permitir que la tableta, el granulado, etc. se libere del molde de fundición o del molde de prensado, después de la compresión, al reducir la fricción.

Entre los lubricantes/deslizantes adecuados se encuentran el benzoato de sodio, el estearato metálico tal como el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el estearato de potasio, el ácido esteárico, las ceras de alto punto de fusión, los lubricantes/deslizantes inorgánicos tal como el dióxido de silicio y el talco y otros tal como el oleato de sodio, y los polietilenglicoles. Preferentemente, el lubricante/deslizante es talco o dióxido de silicio. Debido al hecho de que los lubricantes/deslizantes tienen que estar presentes en la superficie de los gránulos, así como entre los gránulos y las partes del equipo, suelen añadirse durante el último paso antes de la encapsulación o la compresión.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere, por tanto, a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un lubricante/deslizante.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender o consistir en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante y/o un lubricante/deslizante.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un

enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante y un lubricante/deslizante.

- 5 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante y un lubricante/deslizante.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender o consistir en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante y/o un lubricante/deslizante.

- 15 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante/deslizante.

Además, la formulación sistémica de acuerdo con la invención también puede comprender como excipientes diluyentes/rellenos/aglutinantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes amortiguadores, antioxidantes, emulsificantes, agente solubilizante/humectante y/o conservadores.

- 25 Un diluyente/relleno/aglutinante adecuado es una sustancia que suele constituir la mayor parte de la composición o forma farmacéutica. Un diluyente/relleno/aglutinante adecuado incluye azúcares como la lactosa, la sacarosa, el manitol y el sorbitol; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y las patatas; y celulosa como la celulosa microcristalina, el hidrógeno fosfato de calcio dihidratado y el sulfato de calcio. Preferentemente, el diluyente/relleno/aglutinante es celulosa y/o manitol. Más preferentemente, el diluyente/relleno/aglutinante es celulosa microcristalina y/o manitol.

Preferentemente, el diluyente/relleno/aglutinante es celulosa microcristalina cuando la formulación es una tableta, y el diluyente/relleno/aglutinante es manitol cuando la formulación es una cápsula.

- 35 La adición de manitol aumenta aún más la porosidad y, por tanto, la humectabilidad de los gránulos. La formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca de acuerdo con la invención puede comprender un diluyente/relleno/aglutinante. Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención se refiere a la formulación sistémica que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente es un diluyente/relleno/aglutinante.

- 45 La formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca de acuerdo con la invención puede comprender o consistir en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante/deslizante y/o un diluyente/relleno/aglutinante. Una reivindicación de la invención se refiere a una formulación para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante/deslizante y/o un diluyente/relleno/aglutinante.

- 55 Una reivindicación de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante, al menos un inhibidor de precipitación polimérica, al menos un aglutinante, al menos un desintegrante, al menos un lubricante/deslizante y al menos un diluyente/relleno/aglutinante.

- 60 Las preparaciones preferidas se suministran en una forma administrable adecuada para la aplicación oral, como tabletas tales como tabletas no recubiertas, tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, tabletas solubles, tabletas masticables, liofilizados orales, píldoras, pastillas, píldoras comprimidas, tabletas sublinguales, tabletas bucales, gránulos, gránulos efervescentes y cápsulas. Más preferentemente, la formulación oral es una tableta o una cápsula.
- 65 Las tabletas sin recubrimiento y recubiertas, y las cápsulas, ya sean duras o blandas, son las formulaciones

farmacéuticas más preferidas.

Una reivindicación de la presente invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la formulación sistémica es una tableta, una tableta recubierta, una cápsula, un polvo o un gránulo.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede comprender otros ingredientes como impurezas inevitables, ingredientes para la cápsula incluyendo colorantes de la misma. También en una tableta, puede estar presente un colorante como otro ingrediente.

Además, los componentes utilizados para el recubrimiento de una tableta también se incluyen en el término "otros ingredientes".

La cubierta de la cápsula puede incluir un colorante. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "colorante" incluye pigmentos como los blancos. El colorante puede ser, entre otros, óxido de hierro, en particular óxido de hierro (III), óxido de hierro (II, III), óxido férrico hidratado o dióxido de titanio.

"Tableta" es una forma de dosificación sólida comprimida que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo con excipientes adecuados. La tableta puede producirse por compresión de mezclas o granulados que se obtienen por granulación húmeda, granulación seca o compactación, que son conocidos por los expertos en la materia.

El término **"cápsula"** se refiere a un recipiente o cubierta especial compuesto de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas o almidones desnaturalizados, en donde se pueden encerrar los agentes activos. Normalmente, las cápsulas de cubierta dura se preparan a partir de hidroxipropilmetilcelulosa o de mezclas de gelatinas de hueso y piel de cerdo que tienen una fuerza de gelificación comparativamente alta. La cubierta de la cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, opacificantes, agentes suavizantes y conservadores. Las "cápsulas de cubierta blanda" contienen gelatina como polímero básico, uno o más agentes ablandadores como glicerol o sorbitol en mayor cantidad, así como agua. En general, la cantidad del agente ablandador es del 20 al 30% en peso de la cubierta de la cápsula, la cantidad de gelatina es del 40 al 45% en peso de la cubierta de la cápsula, y la cantidad de agua es del 30 al 35% en peso de la cubierta de la cápsula. Tras el secado de la cápsula, la cantidad de agua es del 7 al 8% en peso de la cubierta de la cápsula.

La cubierta de la cápsula puede comprender gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), polisacáridos tal como el almidón y la carragenina; y/o polímeros sintéticos como los polímeros de alcohol polivinílico. Además, la cubierta de la cápsula puede comprender un colorante. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "colorante" incluye pigmentos como los blancos. El colorante puede ser, entre otros, óxido de hierro, en particular óxido de hierro (III), óxido de hierro (II, III) u óxido férrico hidratado, dióxido de titanio, tintes naturales, compuestos azoicos y xantanos. Además, la cubierta de la cápsula puede comprender un conservador como ésteres de ácido p-hidroxibenzoico o medios para mejorar el sabor como la etilvanillina. Además, la cubierta de la cápsula puede comprender un tensoactivo tal como el lauril sulfato de sodio.

Los **"polvos"** para las composiciones se refieren a mezclas de polvos que contienen los componentes activos y excipientes adecuados que pueden suspenderse en agua o jugos antes de su uso. Los gránulos de forma esférica también se denominan pellets o perlas.

"Gránulos" se refiere a granos secos y sólidos. Cada grano representa un aglomerado de partículas de polvo.

Medicamento recubierto

Mientras que en el método de envoltura o incrustación se tratan las partículas del fármaco, el método de recubrimiento está relacionado con la propia forma farmacéutica. Las tabletas, el centro de las grageas o las cápsulas se recubren con una capa de revestimiento, en la que se incluyen excipientes tal como el derivado de la celulosa, el éter de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), polímeros sintéticos, zeína de proteínas de maíz u otros polisacáridos. El recubrimiento puede comprender además colorantes tal como el dióxido de titanio, el óxido de hierro (III), el óxido de hierro (II, III) o el óxido férrico hidratado, el monohidrato de lactosa, y o la cera de carnauba. También se puede recubrir la cápsula.

Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en el estado de la técnica para el suministro de una tasa de liberación controlada de uno o más componentes o componentes activos, con el fin de optimizar el efecto terapéutico, es decir, la actividad inhibidora y similares. La concentración farmacológica óptima se garantiza durante un tiempo determinado por encima del período de efecto de una dosis única. Entre las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida se encuentran las tabletas estratificadas que contienen capas con diferentes tasas de degradación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de tableta o

cápsula que contiene dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas. Una formulación de tipo liberación sostenida impediría una liberación rápida del compuesto. En este sentido, se desea que una alta concentración del fármaco se libere rápidamente en el sitio de acción o diana tras la administración. En consecuencia, no se prefieren las formulaciones de tipo de liberación sostenida y, de hecho, deberían evitarse para los fines de la presente invención, porque los resultados preliminares indican que tales formulaciones no pueden proporcionar la alta concentración de fármaco requerida de acuerdo con la presente invención.

El término "liberación rápida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación sistémica dirigida al tracto duodenal que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo como ingrediente farmacéuticamente activo. Por lo tanto, el término "formulación sistémica de liberación rápida" se refiere a una formulación sistémica para la liberación y, preferentemente, para la liberación completa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo en el tracto duodenal preferentemente en 30 minutos, más preferentemente en 25 minutos, aún más preferentemente en 20 minutos, y aún más preferentemente en 15 minutos.

La formulación sistémica de acuerdo con la invención puede estar en forma de cápsula o tableta, es decir, el agente activo y el excipiente pueden llenarse en la cápsula. Una reivindicación de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica, en donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica y un aglutinante, en donde la formulación sistémica se presenta en forma de cápsula o tableta.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante, al menos un inhibidor de precipitación polimérica y al menos un aglutinante, en donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante/deslizante, en donde la formulación sistémica se presenta en forma de cápsula o tableta.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante, al menos un inhibidor de precipitación polimérica, al menos un aglutinante, al menos un desintegrante, y al menos un lubricante/deslizante, donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende o consiste en un acidulante, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante/deslizante y un

diluyente/relleno/aglutinante, en donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

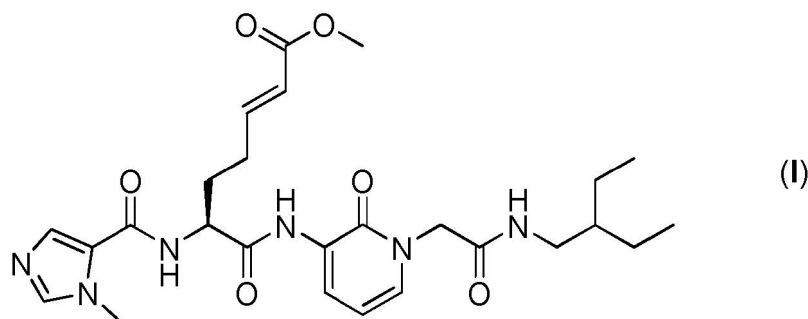
Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que contiene o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un acidulante, al menos un inhibidor de precipitación polimérica, al menos un aglutinante, al menos un desintegrante, al menos un lubricante/deslizante, y al menos un diluyente/relleno/aglutinante, en donde la formulación sistémica está en forma de cápsula o tableta.

La formulación farmacéutica preferida es para administración oral. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas preferidas son las formulaciones sistémicas en forma de una formulación enteral para la administración oral. En consecuencia, especialmente las cápsulas y las tabletas son la formulación enteral o parenteral más preferida para la administración oral, y especialmente estas cápsulas y tabletas que aseguran una rápida liberación de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, y por lo tanto garantizan altas concentraciones de fármaco.

Además, se prefieren las formulaciones farmacéuticas para la administración oral que contienen ácido adípico. Son más preferidas las formulaciones sistémicas en forma de formulación enteral o parenteral para administración oral que contienen ácido adípico. Se prefieren las cápsulas y las tabletas para administración oral que contienen 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido adípico.

Además, para mejorar aún más el desempeño de la formulación, se puede adaptar la DTP (distribución de tamaño de partícula) específica, y/o el ITP (intervalo de tamaño de partícula).

Por lo tanto, una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):

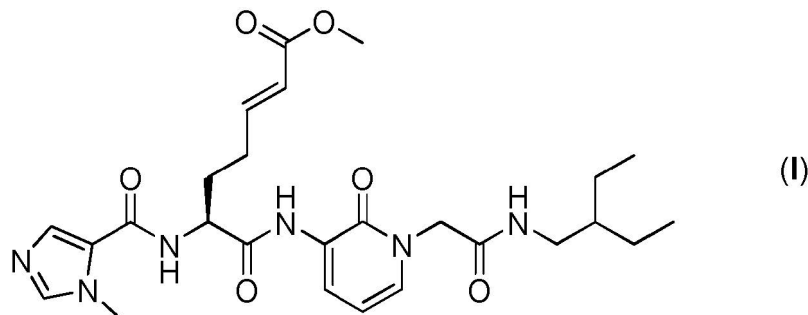


o un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I) para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm

Además, se prefiere que el tamaño de partícula del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo esté dentro del intervalo de 0.1 μm a 100 μm , preferentemente en el intervalo de 0.5 μm a 50 μm y más preferentemente en el intervalo de 1.0 μm a 20 μm . Así, el intervalo de tamaño de partícula (ITP) del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0.1 μm a 100 μm , de 0.5 μm a 50 μm , o de 1.0 μm a 20 μm . Preferentemente, el tamaño de las partículas del fármaco de acuerdo con la fórmula (I) es $\leq 10 \mu\text{m}$.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y L-hidroxipropilcelulosa, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm .

Por lo tanto, una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):



o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I) para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$, en las que el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo está preferentemente micronizado.

Además, se prefiere que la distribución de tamaño de partícula del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se caracterice por una $d(0.1)$ de 0.1 a $5 \mu\text{m}$, $d(0.5)$ de 0.3 a $10 \mu\text{m}$, $d(0.95)$ de 3 a $25 \mu\text{m}$, más preferentemente $d(0.1)$ de 0.2 a $3 \mu\text{m}$, $d(0.5)$ de 0.4 a $7.5 \mu\text{m}$ y $d(0.95)$ de 2 a $15 \mu\text{m}$, y más preferentemente $d(0.1)$ de 0.3 a $3 \mu\text{m}$, $d(0.5)$ de 0.5 a $5 \mu\text{m}$ y $d(0.95)$ de 1 a $10 \mu\text{m}$.

La distribución de tamaño de partícula se mide mediante difracción de luz láser (análisis Malvern, muestra dispersa en n-hexano y monooleato de sorbitan). De este modo, la luz láser se dispersa en función del tamaño de las partículas. Se obtiene un patrón de difracción. A partir de la intensidad de la luz dispersa dependiente del ángulo, se puede calcular el tamaño de las partículas.

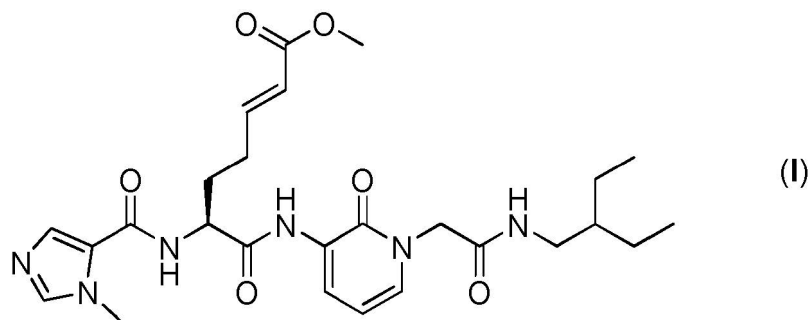
El parámetro $d(0.1)$ se refiere al diámetro en el que el 10% del volumen total de partículas en la muestra está compuesto por partículas con un diámetro menor que el valor o intervalo de valores indicado cuando se analiza por difracción láser (análisis Malvern, muestra dispersa en n-hexano y monooleato de sorbitan). Así, $d(0.1) = 0.1$ a $5 \mu\text{m}$ significa que el límite superior del intervalo de tamaño de partícula que define el 10% de las partículas más pequeñas de la muestra está entre $0.1 \mu\text{m}$ a $5 \mu\text{m}$. Así, el 10% de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de no más de $d(0.1)$, lo que significa en este caso que tienen un tamaño máximo de $0.1 \mu\text{m}$ a $5 \mu\text{m}$.

En consecuencia, el parámetro $d(0.5)$ se refiere al diámetro en el que el 50% del volumen total de partículas de la muestra está compuesto por partículas con un diámetro menor que el valor o intervalo de valores indicado cuando se analiza por difracción láser (análisis Malvern, muestra dispersa en n-hexano y monooleato de sorbitan). Así, $d(0.5) = 0.3$ a $10 \mu\text{m}$ significa que el límite superior del intervalo de tamaño de partícula que define el 50% de las partículas más pequeñas en la muestra está entre $0.3 \mu\text{m}$ y $10 \mu\text{m}$. Así, el 50% de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de no más de $d(0.5)$, lo que significa en este caso que tienen un tamaño máximo de $0.3 \mu\text{m}$ a $10 \mu\text{m}$.

En consecuencia, el parámetro $d(0.95)$ se refiere al diámetro en el que el 95% del volumen total de partículas de la muestra está compuesto por partículas con un diámetro menor que el valor o intervalo de valores indicado cuando se analiza por difracción láser (análisis Malvern, muestra dispersa en n-hexano y monooleato de sorbitan). Así, $d(0.95) = 3$ a $25 \mu\text{m}$ significa que el límite superior del intervalo de tamaño de partícula que define el 95% de las partículas más pequeñas de la muestra está entre $3 \mu\text{m}$ y $25 \mu\text{m}$. Así, el 95% de las partículas totales tienen un tamaño de partícula de no más de $d(0.95)$, lo que significa en este caso que tienen un tamaño máximo de $3 \mu\text{m}$ a $25 \mu\text{m}$.

Otra reivindicación de la presente invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y L-hidroxipropilcelulosa, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

- Una reivindicación preferida de la presente invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.1 a 5 µm, d(0.5) de 0.3 a 10 µm, y d(0.95) de 3 a 25 µm.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y L-hidroxipropilcelulosa, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.1 a 5 µm, d(0.5) de 0.3 a 10 µm, y d(0.95) de 3 a 25 µm.
- Una reivindicación aún más preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y L-hidroxipropilcelulosa, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tiene una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.2 a 3 µm, d(0.5) de 0.4 a 7.5 µm y d(0.95) de 2 a 15 µm.
- Una reivindicación aún más preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y talco, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.2 a 3 µm, d(0.5) de 0.4 a 7.5 µm y d(0.95) de 2 a 15 µm.
- Una reivindicación particularmente preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, talco, gelatina y dióxido de titanio, donde el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tiene una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.1 a 5 µm, d(0.5) de 0.3 a 10 µm y d(0.95) de 3 a 25 µm.
- Otra reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, povidona K25, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y dióxido de silicio, en donde el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una distribución de tamaño de partícula que se define por d(0.1) de 0.1 a 5 µm, d(0.5) de 0.3 a 10 µm, y d(0.95) de 3 a 25 µm.
- Por lo tanto, una reivindicación de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I):



o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I) para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm , y una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

Así pues, se prefieren las formulaciones sistémicas que contienen 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, donde el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o el enantiómero, el solvato, el hidrato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico y L-hidroxipropilcelulosa, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm , y una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, manitol, croscarmelosa sódica y talco, donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm , y una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

Una reivindicación particularmente preferida de acuerdo con la invención es una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, manitol, croscarmelosa sódica, talco, gelatina y dióxido de titanio, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm , y una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

Otra reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico, L-hidroxipropilcelulosa, povidona K25, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y dióxido de silicio, en donde las partículas de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo tienen un intervalo de tamaño de partícula de 0.1 a 100 μm , y una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

La formulación sistémica puede contener 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de al menos 0.01 mg, preferentemente al menos 0.1 mg, más preferentemente al menos 0.5 mg, más preferentemente al menos 1 mg, más preferentemente al menos 2 mg, más

preferentemente al menos 3 mg, más preferentemente al menos 4 mg, más preferentemente al menos 5 mg, más preferentemente 0.01 mg a 1000 mg, más preferentemente 0.05 mg a 900 mg, más preferentemente 0.10 mg a 800 mg, más preferentemente 0.2 mg a 700 mg, más preferentemente 0.3 mg a 600 mg, más preferentemente 0.4 mg a 500 mg, aún más preferentemente 0.5 mg a 500 mg, aún más preferentemente 0.6 mg a 450 mg, aún más preferentemente 0.7 mg a 400 mg, aún más preferentemente 0.8 mg a 375 mg, aún más preferentemente 0.9 mg a 350 mg, aún más preferentemente 1.0 mg a 300 mg, aún más preferentemente 1.25 mg a 300 mg, aún más preferentemente 1.5 mg a 275 mg, aún más preferentemente 1.75 mg a 250 mg, más preferentemente 2.0 mg a 225 mg, más preferentemente 2.25 mg a 220 mg, más preferentemente 2.5 mg a 220 mg, más preferentemente 2.75 mg a 215 mg, más preferentemente 3.0 mg a 210 mg, más preferentemente 3.75 mg a 205 mg, más preferentemente 4.0 mg a 205 mg, 4.5 mg a 200 mg, más preferentemente 5 mg a 200 mg por formulación.

La formulación sistémica puede contener 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 0.1 % en peso a 99 % en peso, preferentemente 0.2 % en peso a 90 % en peso, más preferentemente 0.3 % en peso a 85 % en peso, más preferentemente 0.4 % en peso a 80 % en peso, más preferentemente 0.5 % en peso a 75 % en peso, más preferentemente 0.6 % en peso a 70 % en peso, más preferentemente 0.7 % en peso a 65 % en peso, más preferentemente 0.8 % en peso a 60 % en peso, más preferentemente 0.9 % en peso a 55 % en peso, aún más preferentemente 1 % en peso a 50 % en peso, aún más preferentemente 1 % en peso a 45 % en peso, aún más preferentemente 1.25 % en peso a 45 % en peso, aún más preferentemente 1.5 % en peso a 40 % en peso, aún más preferentemente 1.75 % en peso a 35 % en peso, aún más preferentemente 2 % en peso a 34 % en peso, aún más preferentemente 2.25 % en peso a 33 % en peso, aún más preferentemente 2.5 % en peso a 32 % en peso, y más preferentemente 2.5 % en peso a 31 % en peso, aún más preferentemente 2.5 % en peso a 30.5 % en peso, y aún más preferentemente 2.6 % en peso a 30.3 % en peso, aún más preferentemente 3 % en peso a 30 % en peso, aún más preferentemente 3.5 % en peso a 29 % en peso, aún más preferentemente 4 % en peso a 28 % en peso, aún más preferentemente 4 % en peso a 27 % en peso, aún más preferentemente 4.5 % en peso a 27 % en peso, y más preferentemente 5 % en peso a 27 % en peso. "% en peso" (porcentaje en peso) se refiere al porcentaje en peso en la composición.

La cantidad de acidulante puede oscilar de 0.1 % en peso a 80 % en peso, preferentemente de 0.5 % en peso a 77.5 % en peso, más preferentemente de 1 % en peso a 75 % en peso, más preferentemente de 1.5 % en peso a 72 % en peso, más preferentemente de 2 % en peso a 70 % en peso, más preferentemente de 2.5 % en peso a 62.5 % en peso, más preferentemente de 3 % en peso a 57.5 % en peso, más preferentemente de 3.5 % en peso a 55 % en peso, aún más preferentemente de 4 % en peso a 55 % en peso, aún más preferentemente de 4.5 % en peso a 55 % en peso, aún más preferentemente de 5 % en peso a 54 % en peso, aún más preferentemente de 5.5 % en peso a 53 % en peso, aún más preferentemente de 6 % en peso a 52 % en peso, aún más preferentemente de 6.5 % en peso a 51 % en peso, aún más preferentemente de 7 % en peso a 50 % en peso, aún más preferentemente de 8 % en peso a 49 % en peso, aún más preferentemente de 8.5 % en peso a 49 % en peso, y más preferentemente de 9 % en peso a 49 % en peso.

Además, la cantidad del acidulante puede oscilar de 1.00 mg a 500 mg, más preferentemente de 1.25 mg a 495 mg, y aún más preferentemente de 1.50 mg a 490 mg, aún más preferentemente de 1.75 mg a 485 mg, aún más preferentemente de 2.00 mg a 480 mg, aún más preferentemente de 2.25 mg a 475 mg, aún más preferentemente de 2.50 mg a 470 mg, aún más preferentemente de 3.0 mg a 465 mg, aún más preferentemente de 3.25 mg a 460 mg, aún más preferentemente de 3.5 mg a 455 mg, aún más preferentemente de 3.75 mg a 450 mg, aún más preferentemente de 4.00 mg a 445 mg, aún más preferentemente de 4.25 mg a 440 mg, aún más preferentemente de 4.5 mg a 435 mg, aún más preferentemente de 4.75 mg a 430 mg, aún más preferentemente de 5.0 mg a 425 mg, aún más preferentemente de 5.25 mg a 420 mg, aún más preferentemente de 5.5 mg a 415 mg, aún más preferentemente de 5.75 mg a 410 mg, aún más preferentemente de 6.0 mg a 410 mg, más preferentemente de 6.25 mg a 405 mg, más preferentemente de 6.5 mg a 400 mg, más preferentemente de 6.75 mg a 395 mg, más preferentemente de 7.0 mg a 390 mg, más preferentemente de 7.5 mg a 390 mg, más preferentemente de 7.75 mg a 385 mg, más preferentemente de 8.0 mg a 380 mg, más preferentemente de 8.5 mg a 375 mg, más preferentemente de 9 mg a 370 mg, más preferentemente de 9 mg a 365 mg, más preferentemente de 9 mg a 360 mg, más preferentemente de 9 mg a 350 mg, más preferentemente de 9 mg a 325 mg, más preferentemente de 9 mg a 300 mg, más preferentemente de 9 mg a 250 mg, más preferentemente de 9 mg a 200 mg, y más preferentemente de 9 mg a 180 mg. Además, una relación en masa del acidulante con respecto a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 15 a 0.1 m/m, preferentemente de 14.5 a 0.2 m/m, más preferentemente de 14.0 a 0.3 m/m, más preferentemente de 13.5 a 0.4 m/m, más preferentemente de 13.0 a 0.5 m/m, más preferentemente de 12.5 a 0.6 m/m, más preferentemente de 12.0 a 0.7 m/m, más preferentemente de 11.75 a 0.8 m/m, más preferentemente de 11.5 a 0.9 m/m, más preferentemente de 11.5 a 1.0 m/m, más preferentemente de 11.5 a 1.1 m/m, más preferentemente de 11.5 a 1.2 m/m, más preferentemente de 11.5 a 1.3 m/m, aún más preferentemente de 11.5 a 1.4 m/m, aún más preferentemente de 11.5 a 1.5 m/m, aún más preferentemente de 11.5 a 1.6 m/m, aún más preferentemente de 11.5 a 1.7 m/m, más preferentemente de 11.5 a 1.8 m/m, y más preferentemente de 2 a 1 m/m.

- La cantidad del aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica puede variar de 0.1 % en peso a 40 % en peso, preferentemente de 0.5 % en peso a 39 % en peso, más preferentemente de 1 % en peso a 38 % en peso, más preferentemente de 1.25 % en peso a 38 % en peso, más preferentemente de 1.5 % en peso a 37 % en peso, más preferentemente de 1.75 % en peso a 36 % en peso, más preferentemente de 2 % en peso a 35 % en peso, más preferentemente de 1.5 % en peso a 34 % en peso, más preferentemente de 1.6 % en peso a 33 % en peso, más preferentemente de 1.7 % en peso a 32 % en peso, más preferentemente de 1.8 % en peso a 31 % en peso, más preferentemente de 3.5 % en peso a 30 % en peso, más preferentemente de 4 % en peso a 29 % en peso, más preferentemente de 4.5 % en peso a 28.5 % en peso, más preferentemente de 5 % en peso a 28.5 % en peso.
- Además, la cantidad del inhibidor de precipitación polimérica puede oscilar de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 1.5 mg a 95 mg, más preferentemente de 2 mg a 92.5 mg, más preferentemente de 2.5 mg a 90 mg, más preferentemente de 3 mg a 87.5 mg, más preferentemente de 3.5 mg a 85 mg, más preferentemente de 4 mg a 82.5 mg, más preferentemente de 4.5 mg a 80 mg, más preferentemente de 5 mg a 77.5 mg, más preferentemente de 5.5 mg a 75 mg, 6 mg a 72.5 mg, aún más preferentemente de 6.5 mg a 70 mg, aún más preferentemente de 7 mg a 65 mg, aún más preferentemente de 7.5 mg a 62.5 mg, aún más preferentemente de 8 mg a 60 mg, aún más preferentemente de 8.5 mg a 57.5 mg, aún más preferentemente de 9 mg a 55 mg, aún más preferentemente de 9.5 mg a 52.5 mg, aún más preferentemente de 9.75 mg a 52.5 mg, y más preferentemente de 10 mg a 50 mg.
- Además, una relación de masa del inhibidor de precipitación polimérica con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0.05 a 10 m/m, preferentemente de 0.06 a 9.5 m/m, más preferentemente de 0.07 a 9.00 m/m, aún más preferentemente de 0.08 a 8.5 m/m, aún más preferentemente de 0.09 a 8.00 m/m, aún más preferentemente de 0.1 a 7.5 m/m, aún más preferentemente de 0.11 a 7.25 m/m, aún más preferentemente de 0.12 a 7.00 m/m, aún más preferentemente de 0.13 a 6.75 m/m, aún más preferentemente de 0.14 a 6.5 m/m, aún más preferentemente de 0.15 a 6.25 m/m, aún más preferentemente de 0.16 a 6.00 m/m, aún más preferentemente de 0.17 a 5.75 m/m, aún más preferentemente de 0.18 a 5.5 m/m, aún más preferentemente de 0.19 a 5.25 m/m, y muy preferentemente de 0.2 a 5 m/m.
- La cantidad de aglutinante puede variar de 0 % en peso a 40 % en peso, preferentemente de 0 % en peso a 35 % en peso, más preferentemente de 0 % en peso a 30 % en peso, más preferentemente de 0 % en peso a 25 % en peso, más preferentemente de 0 % en peso a 20 % en peso, más preferentemente de 0 % en peso a 15 % en peso, más preferentemente de 0 % en peso a 12 % en peso, y más preferentemente de 0 % en peso a 8.5 % en peso.
- Además, la cantidad de aglutinante puede oscilar de 1.00 mg a 100 mg, preferentemente de 1.50 mg a 95 mg, más preferentemente de 2.00 mg a 92.5 mg, más preferentemente de 2.50 mg a 90 mg, más preferentemente de 3.00 mg a 87.5 mg, más preferentemente de 3.50 mg a 85 mg, más preferentemente de 4.00 mg a 82.5 mg, más preferentemente de 4.50 mg a 80 mg, más preferentemente de 5.00 mg a 77.5 mg, más preferentemente de 5.50 mg a 75 mg, de 6.00 mg a 72.5 mg, aún más preferentemente de 6.50 mg a 70 mg, aún más preferentemente de 7.00 mg a 65 mg, aún más preferentemente de 7.50 mg a 62.5 mg, aún más preferentemente de 8.00 mg a 60 mg, aún más preferentemente de 8.50 mg a 57.5 mg, aún más preferentemente de 9.00 mg a 55.0 mg, aún más preferentemente de 9.50 mg a 52.5 mg, aún más preferentemente de 9.75 mg a 52.5 mg, y más preferentemente de 10 mg a 50 mg.
- Además, una proporción de masa del aglutinante con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0 a 10 m/m, preferentemente de 0.05 a 9.5 m/m, más preferentemente de 0.06 a 9.00 m/m, más preferentemente de 0.07 a 8.50 m/m, más preferentemente de 0.08 a 8.00 m/m, más preferentemente de 0.09 a 7.5 m/m, más preferentemente de 0.1 a 7.25 m/m, más preferentemente de 0.11 a 7.00 m/m, más preferentemente de 0.12 a 6.75 m/m, aún más preferentemente de 0.13 a 6.50 m/m, aún más preferentemente de 0.14 a 6.25 m/m, aún más preferentemente de 0.15 a 6.00 m/m, aún más preferentemente de 0.16 a 5.75 m/m, aún más preferentemente de 0.17 a 5.50 m/m, aún más preferentemente de 0.18 a 5.25 m/m, aún más preferentemente de 0.19 a 5.5 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 5 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 4.5 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 4 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 3.5 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 3 m/m, aún más preferentemente de 0.20 a 2.5 m/m, y aún más preferentemente de 0.20 a 2 m/m.
- La cantidad del desintegrante puede variar de 0.1 % en peso a 40 % en peso, preferentemente de 1 % en peso a 35 % en peso, aún más preferentemente de 2 % en peso a 30 % en peso, aún más preferentemente de 2.5 % en peso a 29 % en peso, aún más preferentemente de 3.0 % en peso a 28 % en peso, aún más preferentemente de 3.5 % en peso a 27 % en peso, y más preferentemente de 3.5 % en peso a 26.5 % en peso.
- Además, la cantidad del desintegrante puede variar de 0.1 mg a 150 mg, preferentemente de 0.50 mg a 145 mg, más preferentemente de 0.75 mg a 140 mg, aún más preferentemente de 1.00 mg a 135 mg, aún más preferentemente de 1.25 mg a 130 mg, aún más preferentemente de 1.50 mg a 125 mg, aún más preferentemente de 1.75 mg a 120 mg, aún más preferentemente de 2.00 mg a 115 mg, aún más preferentemente de 2.25 mg a 110 mg, aún más

preferentemente de 2.50 mg a 105 mg, aún más preferentemente de 2.75 mg a 100 mg, aún más preferentemente de 3.00 mg a 95 mg, aún más preferentemente de 3.25 mg a 90 mg, aún más preferentemente de 3.50 mg a 85 mg, aún más preferentemente de 3.75 mg a 80 mg, aún más preferentemente de 4.00 mg a 75 mg, aún más preferentemente de 4.25 mg a 70 mg, aún más preferentemente de 4.50 mg a 65 mg, aún más preferentemente de 4.75 mg a 60 mg, aún más preferentemente de 5.00 mg a 55 mg, aún más preferentemente de 5.50 mg a 50 mg, aún más preferentemente de 6.00 mg a 45 mg, aún más preferentemente de 6.50 mg a 42.5 mg, aún más preferentemente de 7.00 mg a 40 mg, aún más preferentemente de 7.50 mg a 40 mg, aún más preferentemente de 8.00 mg a 40 mg, aún más preferentemente de 8.50 mg a 40 mg, aún más preferentemente de 9.00 mg a 40 mg, aún más preferentemente de 9.50 mg a 40 mg, y más preferentemente de 10 mg a 40 mg.

Además, una proporción de masa del desintegrante con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0.05 a 12 m/m, preferentemente de 0.06 a 11.5 m/m, más preferentemente de 0.07 a 11 m/m, aún más preferentemente de 0.08 a 10.5 m/m, aún más preferentemente de 0.09 a 10 m/m, aún más preferentemente de 0.1 a 9.5 m/m, aún más preferentemente de 0.11 a 9 m/m, aún más preferentemente de 0.12 a 8.5 m/m, aún más preferentemente de 0.13 a 8 m/m, aún más preferentemente de 0.14 a 7.5 m/m, aún más preferentemente de 0.15 a 7 m/m, aún más preferentemente de 0.16 a 6.5 m/m, aún más preferentemente de 0.17 a 5.5 m/m, aún más preferentemente de 0.18 a 5 m/m, aún más preferentemente de 0.19 a 5 m/m, y más preferentemente de 0.2 a 5 m/m.

La cantidad de lubricante/deslizante puede oscilar de 0.1 % en peso a 10 % en peso, preferentemente de 0.25 % en peso a 9.5 % en peso, más preferentemente de 0.5 % en peso a 9 % en peso, más preferentemente de 0.75 % en peso a 8.5 % en peso, más preferentemente de 1 % en peso a 8 % en peso, más preferentemente de 1.25 % en peso a 7.5 % en peso, más preferentemente de 1.5 % en peso a 7 % en peso, y aún más preferentemente de 1.5 % en peso a 6.5 % en peso.

Además, la cantidad de lubricante/deslizante puede oscilar de 0.01 mg a 100 mg, preferentemente de 0.05 mg a 95 mg, más preferentemente de 0.1 mg a 90 mg, más preferentemente de 0.3 mg a 85 mg, más preferentemente de 0.4 mg a 80 mg, más preferentemente de 0.5 mg a 60 mg, más preferentemente de 0.7 mg a 70 mg, más preferentemente de 0.8 mg a 65 mg, más preferentemente de 0.9 mg a 60 mg, más preferentemente de 1 mg a 55 mg, más preferentemente de 1.1 mg a 50 mg, más preferentemente de 1.2 mg a 45 mg, más preferentemente de 1.3 mg a 40 mg, más preferentemente de 1.4 mg a 35 mg, más preferentemente de 1.5 mg a 30 mg, más preferentemente de 1.6 mg a 25 mg, más preferentemente de 1.7 mg a 20 mg, aún más preferentemente de 1.8 mg a 20 mg, aún más preferentemente de 1.9 mg a 20 mg, aún más preferentemente de 2 mg a 20 mg, aún más preferentemente de 3 mg a 20 mg, aún más preferentemente de 4 mg a 20 mg, y más preferentemente aún de 5 mg a 20 mg.

Además, una relación en masa del lubricante/deslizante con respecto a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0.05 a 2 m/m, preferentemente de 0.06 a 1.8 m/m, más preferentemente de 0.07 a 1.6 m/m, 0.08 a 1.4 m/m, aún más preferentemente de 0.09 a 1.3 m/m, y más preferentemente de 0.1 a 1.2 m/m.

La cantidad de diluyente/relleno/aglutinante en la composición puede oscilar de 0 % en peso a 50 % en peso, preferentemente de 1 % en peso a 47.5 % en peso, más preferido de 1.5 % en peso a 45 % en peso, más preferido de 2 % en peso a 42.5 % en peso, más preferido de 2.5 a 40 % en peso, más preferido de 3 % en peso a 38 % en peso, más preferido de 3.5 % en peso a 38 % en peso, más preferido de 4 % en peso a 38 % en peso, más preferido de 4.5 % en peso a 38 % en peso, y aún más preferido de 5 % en peso a 38 % en peso.

Además, la cantidad del diluyente/relleno/aglutinante puede oscilar de 1 mg a 290 mg, preferentemente de 2 mg a 280 mg, más preferentemente de 3 mg a 270 mg, aún más preferentemente de 4 mg a 260 mg, aún más preferentemente de 5 mg a 250 mg, aún más preferentemente de 6 mg a 240 mg, aún más preferentemente de 7 mg a 230 mg, aún más preferentemente de 8 mg a 220 mg, aún más preferentemente de 9 mg a 210 mg, aún más preferentemente de 10 mg a 200 mg, aún más preferentemente de 11 mg a 190 mg, aún más preferentemente de 12 mg a 180 mg, aún más preferentemente de 13 mg a 170 mg, aún más preferentemente de 14 mg a 160 mg, aún más preferentemente de 15 mg a 150 mg, aún más preferentemente de 16 mg a 140 mg, aún más preferentemente de 17 mg a 130 mg, aún más preferentemente de 18 mg a 120 mg, aún más preferentemente de 19 mg a 110 mg, aún más preferentemente de 19 mg a 100 mg, aún más preferentemente de 20 mg a 90 mg, más preferentemente de 21 mg a 80 mg, aún más preferentemente de 22 mg a 70 mg, aún más preferentemente de 23 mg a 60 mg, aún más preferentemente de 24 mg a 55 mg, y más preferentemente de 25 mg a 50 mg.

Además, una proporción de masa del diluyente/relleno/aglutinante con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0.01 m/m a 17.5 m/m, más preferentemente de 0.05 m/m a 15 m/m, más preferentemente de 0.1 m/m a 0.125 m/m, más preferentemente de 0.15 m/m a 10 m/m, más preferentemente de 0.175 m/m a 7.5 m/m, más preferentemente de

0.2 m/m a 6, más preferentemente de 0.2 m/m a 5.5, más preferentemente de 0.2 m/m a 5 m/m.

La cantidad de otros ingredientes puede oscilar de 5 % en peso a el 60 % en peso, preferentemente de 6 % en peso a 57.5 % en peso, más preferentemente de 7 % en peso a 55 % en peso, aún más preferentemente de 8 % en peso a 52.5 % en peso, aún más preferentemente de 9 % en peso a 51 % en peso, y más preferentemente de 10 % en peso a 50 % en peso con respecto a la forma farmacéutica.

Además, la cantidad de otros ingredientes puede oscilar de 50 mg a 200 mg, preferentemente de 55 mg a 190 mg, más preferentemente de 60 mg a 180 mg, más preferentemente de 65 mg a 170 mg, más preferentemente de 70 mg a 160 mg, más preferentemente de 75 mg a 150 mg, más preferentemente de 80 mg a 140 mg, más preferentemente de 90 mg a 130 mg, más preferentemente de 90 mg a 120 mg, más preferentemente de 90 mg a 110 mg, y más preferentemente de 90 mg a 100 mg.

Además, una proporción de masa de la cápsula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede oscilar de 0 a 30 m/m, preferentemente de 0.2 a 27.5 m/m, más preferentemente de 0.3 a 25 m/m, aún más preferentemente de 0.35 a 22.5 m/m, aún más preferentemente de 0.4 a 21 m/m, y más preferentemente de 0.45 a 20 m/m.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un acidulante de 1 a 75 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un acidulante de 3 a 75 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis
y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-
1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido adípico de 1 a 75 %
en peso.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis
y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-
1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ácido adípico en un
porcentaje de 3 a 75.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis
y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-
1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 4.5 % en peso a 55 % en
peso de ácido adípico.

Una reivindicación más preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la
profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 0.1 % en peso a 80 % en
peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-
carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico.

5

10

15

20

25

30

40

45

50

55

60

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

65

enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75% en peso y un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35% en peso.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante del 3 al 75% en peso y un inhibidor de precipitación polimérica del 2 al 35% en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celiaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, y un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso.

65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

5

10

15

20

30

35

40

50

55

60

polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante del 3 al 75 % en peso y un inhibidor de precipitación polimérica del 2 al 35 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, y un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 35 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-

etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante del 3 al 75 % en peso y un inhibidor de precipitación polimérica del 2 al 35 % en peso.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, y de 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 1 a 75 % en peso, y L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa de 2 a 35 % en peso.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico al 1 % en peso hasta el 75 % en peso, y 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 3 a 75 % en peso, y 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-

dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 3 a 75 % en peso, y L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa de 2 a 35 % en peso.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adipico de 3 a 75 % en peso, y 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4,5 % en peso a 55 % en peso de ácido adipico, y de 0,1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico. v de 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa v/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adipico, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 2 a 35 % en peso de L-hidroxi propilcelulosa y/o hidroxi propilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adipico, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adipico de 3 a 75 % en peso, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adipico, y de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
65 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ácido adípico de 3 a 75 % en peso, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 15 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y de 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 35 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 55 3 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 3 a 75 % en peso, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

5

10

15

20

30

35

40

50

55

60

hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y de 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y de 0 % en peso a 15 % en peso de un aqlutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso y un aglutinante de 0 a 12 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aciculante de 3 al 75% en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 al 35% en peso y un aglutinante de 0 al 12% en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 % en peso a 75 % en peso, 3,5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-

dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0,1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

5

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante

10

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3,5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

15

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0,1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

20

25

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso y un aglutinante de 0 a 12 % en peso.

30

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3,5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

35

40

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0,1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

45

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso y un aglutinante de 0 a 12 % en peso.

50

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3,5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

55

60

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

65

4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 15 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso y un aglutinante de 0 a 30 12 % en peso.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso y un aglutinante de 0 a 50 12 % en peso.

55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

65

5

10

15

25

30

40

45

50

60

65

tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación
 5 polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 10 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación
 polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
 de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a
 15 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
 de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a
 25 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico del 1 al 75% en
 peso, L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa del 2 al 35% en peso, y povidona K25 del 0 al 12% en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
 de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso
 a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico al 3 % en peso
 hasta el 75 % en peso, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en
 peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 3 a 75 % en
 peso, L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa de 2 a 35 % en peso, y povidona K25 de 0 a 12 % en peso.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico del 3 al 75 % en
 peso, ácido 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12
 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
 dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso
 de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a

12 % en peso de povidona K25.

- 5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 15
- 20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, y de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa.
- 30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 35
- 40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y de 0 a 12 % en peso de povidona K25.
- 50
- 55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.
- 65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
5 hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
10 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
15 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
20 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y de 0 a
25 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
30 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
35 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
40 hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
45 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y de 0 a
12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
50 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
55 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
60 hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
65

enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 10 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 20 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 30 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y de 0 a 12 % en peso de povidona K25.

- 35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 40 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, y 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 50 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 60 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y de 0 a 12 % en peso de povidona K25.

- 65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 70 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 75 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 80 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

- 85 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 90 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o

hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 15 % en peso de un aglutinante, 0.1 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 0.1 % en peso a 10 % en peso de un lubricante/deslizante.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a 12 % en peso, un desintegrante de 2 a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a 12 % en peso, un desintegrante de 2 a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso.

65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-

dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3,5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 30 % en peso de un aglutinante, 0.1 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 0.1 % en peso a 10 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-*etilbutilamino*)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

- 5 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9
% en peso de un lubricante/deslizante.
- 10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a
12 % en peso, un desintegrante de 2 a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso.
- 15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
20 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9
% en peso de un lubricante/deslizante.
- 25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación
polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
30 en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- 35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación
polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
40 en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- 45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación
polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
50 en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- 55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9
% en peso de un lubricante/deslizante.
- 60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
acidulante de 1 % en peso a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 % en peso a 35 % en peso,
un aglutinante de 0 % en peso a 12 % en peso, un desintegrante de 2 % en peso a 35 % en peso y un
65 lubricante/deslizante de 1 % en peso a 9 % en peso.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-

enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
10 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9
% en peso de un lubricante/deslizante.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
20 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a
12 % en peso, un desintegrante de 2 a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
30 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9
% en peso de un lubricante/deslizante.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación
30 polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación
45 polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación
55 polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 %
en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica,
0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9
65 % en peso de un lubricante/deslizante.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
acidulante de 1 % en peso a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 % en peso a 35 % en peso,
65

un aglutinante de 0 % en peso a 12 % en peso, un desintegrante de 2 % en peso a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 % en peso a 9 % en peso.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % de un inhibidor de precipitación polimérica, y 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante.

10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a 12 % en peso, un desintegrante de 2 a 35 % en peso y un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adipico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 15 % en peso de povidona K25, 0.1 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 0.1 % en peso a 10 % en peso de talco o dióxido de silicio.

65

- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, de 0 a 12 % en peso de povidona K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, y de 1 a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico al 3 % en peso hasta el 75 % en peso, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, de 0 a 12 % en peso de povidona K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, y de 1 a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adípico de 3 a 75 % en peso, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un

enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

5

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

10

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

15

20

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

25

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

30

35

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

40

45

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

50

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

55

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o

60

65

hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
10 sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y de 0 a
25 12 % en peso de povidona K25.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, y 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25.

35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
40 sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
55 hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
65 sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
5 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
de sodio y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
10 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
15 hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
20 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
25 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
30 hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
de sodio, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
35 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, y 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
40 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
45 hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
50 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
55 sódica, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
60 (2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el

- 5 tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- 10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
de sodio y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- 15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- 20 Una reivindicación muy preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la
profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una cápsula que
comprende de 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-
ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un
hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en
peso a 30 % en peso. L-hidroxipropilcelulosa, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, y 1 % en peso
a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio y preferentemente 1 % en peso a 9 % en peso de talco.
- 25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 15 % en
peso de un aglutinante, 0.1 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 0.1 % en peso a 10 % en peso de un
lubricante/deslizante, y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.
- 35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en
peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un
lubricante/deslizante, y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.
- 40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en
peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un
lubricante/deslizante, y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.
- 45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en
peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un
lubricante/deslizante, y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.
- 50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso
de un acidulante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en
peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un
lubricante/deslizante, y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.
- 55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 1 a 75 % en
peso, un inhibidor de precipitación polimérica de 2 a 35 % en peso, un aglutinante de 0 a 12 % en peso, un
desintegrante de 2 a 35 % en peso, un lubricante/deslizante de 1 a 9 % en peso y un diluyente/relleno/aglutinante de
0 a 50 % en peso.
- 60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-
- 65

5

10

15

25

35

40

50

55

65

5

10

20

25

35

40

50

60

65

5

10

15

25

30

40

50

55

65

4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 35 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.

- 5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
 10 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, 3.5 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación
 10 polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante y 0 % en peso a 50 % en peso de diluyente/relleno/aglutinante.

- 15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 15 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adipico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 15
 15 % en peso de povidona K25, 0.1 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 0.1 % en peso a 10 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 20 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adipico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12
 25 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 30 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 a 75 % en peso de ácido adipico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, de 0 a 12 % en peso de povidona
 35 K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, de 1 a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y de 0 a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 40 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adipico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a
 40 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 45 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adipico al 3 % en peso hasta el 75 % en peso, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso
 50 a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 55 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 3 a 75 % en peso de ácido adipico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, de 0 a 12 % en peso de povidona
 55 K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, de 1 a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y de 0 a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- 60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-
 60 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un
 enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido adipico del 3 al 75 % en peso, ácido 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 %
 65

en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0,1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4,5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3,5 % en peso a 30,5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0,1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

45 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3,5 % en peso a 30,5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

55 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0,1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

65 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0,1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-

enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa

sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 35 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 45 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
5 etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa,
de 0 a 12 % en peso de povidona K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, de 1 a 9 % en peso de talco o
dióxido de silicio, y de 0 a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.
- 10 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
15 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa
microcristalina.
- 20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
25 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa
microcristalina.
- 30 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
35 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, de 2 a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa,
de 0 a 12 % en peso de povidona K25, de 2 a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, de 1 a 9 % en peso de talco o
dióxido de silicio, y de 0 a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.
- 40 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
45 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3
% en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa
microcristalina.
- 50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
55 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa
microcristalina.
- 60 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
65 enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 2 % en peso a 35 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o
hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa
sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa
microcristalina.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el
tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-
etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-

enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 12 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio, y 0 % en peso a 50 % en peso de manitol y/o celulosa microcristalina.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5 % en peso a 60 % en peso de ácido adípico, 1.00 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o povidona K25, 2.00 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa sódica, y 0.10 % en peso a 10 % en peso de talco o dióxido de silicio.

Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5 % en peso a 50 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o povidona K25, 3.7 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa de sodio y 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de talco o dióxido de silicio.

Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una tableta que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5 % en peso a 50 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, 3.7 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa de sodio y 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de talco.

Una reivindicación muy preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una tableta que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, 0 % en peso a 30 % en peso de manitol, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

Esta formulación sistémica se presenta preferentemente en forma de tableta, tableta recubierta, cápsula, polvo o gránulos.

Otra reivindicación muy preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una tableta que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 35 a 50 % en peso de celulosa microcristalina, 5 a 50 % en peso de ácido adípico, 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, 0.01 % en peso a 30 % en peso de manitol, 3.7 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa de sodio y 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de dióxido de silicio.

Esta formulación sistémica se presenta preferentemente en forma de tableta, tableta recubierta, cápsula, polvo o gránulos.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 0.3 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1 % en peso de ácido adípico, 17.47 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, 7.18 % en peso de croscarmelosa de sodio y 3 % en peso de talco.

Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 0 a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 15 % en peso de un aglutinante, 0.1 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 0.1 % en peso a 10 % en peso de un lubricante/deslizante.

- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 0 a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 35 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 3 a 75 % en peso, un diluyente/relleno/aglutinante de 0 a 50 % en peso, una mezcla de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 35 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 3 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, de 0 a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.
- Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 35 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, de 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación

polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

5 Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica que comprende o consiste en 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de un acidulante, de 2 % en peso a 25 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 12 % en peso de un aglutinante, de 2 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante, y de 1 % en peso a 9 % en peso de un lubricante/deslizante.

10 Otra reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una tableta que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 35 % en peso a 50 % en peso de un diluyente/relleno/aglutinante, de 5 % en peso a 50 % en peso de un acidulante, de 3.50 % en peso a 30 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0.01 % en peso a 15 % en peso de un aglutinante, de 3.70 % en peso a 15 % en peso de un desintegrante y de 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de un lubricante/deslizante.

15 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0 a 50 % en peso de celulosa microcristalina, de 5 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 15 % en peso de povidona K25, 0.1 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 0.1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

20 Una reivindicación de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0 a 50 % en peso de celulosa microcristalina, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 15 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica, y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

25 Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 35 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0 a 50 % en peso de celulosa microcristalina, 1 % en peso a 75 % en peso de ácido adípico, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 % en peso a 15 % en peso de povidona K25, 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa sódica y 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.

30 Otra reivindicación más preferida de acuerdo con la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en la que la formulación sistémica es una tableta que comprende o consiste en 0.1 % en peso a 30 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 35 a 50 % en peso de celulosa microcristalina, 5 % en peso a 50 % en peso de ácido adípico, 3.50 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 0.01 % en peso a 15 % en peso de povidona K25, 3.70 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa sódica y 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de dióxido de silicio.

35 Si la formulación sistémica se divulga como una formulación compuesta por ingredientes en determinadas cantidades (porcentaje en peso, proporción de masa y/o masa absoluta), el resto son otros ingredientes, es decir, está equilibrada al 100 % en peso con otros ingredientes. Los otros ingredientes se describen más arriba.

40 En la siguiente formulación, el porcentaje en peso específico se refiere a la proporción de los respectivos compuestos en relación con la cantidad total de los compuestos enumerados.

45 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 5.21 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-

oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 9.38 % en peso de ácido adípico, 25 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 3.13 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 26.04 % en peso de croscarmelosa sódica, 26.04 % en peso de manitol y 5.21 % en peso de talco.

5 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 9.09 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 16.36 % en peso de ácido adípico, 21.82 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 2.73 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 22.73 % en peso de croscarmelosa sódica, 22.73 % en peso de manitol y 4.55 % en peso de talco.

10 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 3.25 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 37.34 % en peso de ácido adípico, 16.23 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 8.12 % en peso de croscarmelosa de sodio y 3.90 % en peso de talco.

15 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 15.92 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 28.66 % en peso de ácido adípico, 15.29 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 1.91 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 15.92 % en peso de croscarmelosa sódica, 15.92 % en peso de manitol y 6.37 % en peso de talco.

20 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 22.03 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 39.65 % en peso de ácido adípico, 10.57 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 1.32 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 11.01 % en peso de croscarmelosa sódica, 11.01 % en peso de manitol y 4.41 % en peso de talco.

25 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 18.80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 33.83 % en peso de ácido adípico, 3.76 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 3.76 % en peso de croscarmelosa de sodio y 3.76 % en peso de talco.

30 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 27.03 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 48.65 % en peso de ácido adípico, 6.49 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 1.62 % en peso de hidroxipropilcelulosa, 6.76 % en peso de croscarmelosa sódica, 6.76 % en peso de manitol y 2.7 % en peso de talco.

35 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 23.20 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 41.76 % en peso de ácido adípico, 4.64 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 4.64 % en peso de croscarmelosa de sodio y 3.48 % en peso de talco.

40 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende una composición formada por 26.46 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 47.62 % en peso de ácido adípico, 5.29 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 5.29 % en peso de croscarmelosa de sodio y 2.65 % en peso de talco.

45 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7.6 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 13.7 % en peso de ácido adípico, 18.3 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa, 8.4 % en peso de povidona K25, 13.7 % en peso de croscarmelosa sódica, 36.6 % en peso de celulosa microcristalina y 1.5 % en peso de dióxido de silicio.

50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en al menos 0.01 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-

oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 mg a 500 mg de ácido adípico, y de 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa.

- 5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en al menos 0.1 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 mg a 500 mg de ácido adípico, y de 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa.

- 10 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.5 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 mg a 500 mg de ácido adípico, y de 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa y hasta 100 mg de povidona K25.

- 20 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.5 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5 mg a 500 mg de ácido adípico, 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, hasta 100 mg de povidona K25, 1 mg a 100 mg de croscarmelosa sódica, y 1 mg a 50 mg de talco o dióxido de silicio.

- 25 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.5 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10 mg a 360 mg de ácido adípico, de 1 mg a 40 mg de L-hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica y de 1 mg a 20 mg de talco o dióxido de silicio.

- 35 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 0.5 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 9 mg a 360 mg de ácido adípico, 10 mg a 40 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 10 mg a 40 mg de croscarmelosa de sodio, y 1 mg a 20 mg de talco o dióxido de silicio.

- 40 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 0.5 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 3 mg de ácido adípico, 0.2 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 2.5 mg de croscarmelosa sódica y 0.2 mg de talco.

- 45 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 1 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 1 mg a 500 mg de ácido adípico, y de 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa y hasta 100 mg de povidona K25.

- 50 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 1 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 5 mg a 500 mg de ácido adípico, de 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa y de hidroxipropilcelulosa, hasta 100 mg de povidona K25, de 1 mg a 100 mg de croscarmelosa sódica y de 1 mg a 50 mg de talco o dióxido de silicio.

- 60 Una reivindicación de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 1 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10 mg a 360 mg de ácido adípico, de 1 mg a 40 mg de L-hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica y de 1 mg a 20 mg de talco o dióxido de silicio.

- 65 Una reivindicación de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 1 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-

oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, de 9 mg a 360 mg de ácido adípico, de 10 mg a 40 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, de 10 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica y de 1 mg a 20 mg de talco o dióxido de silicio.

- 5 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 1 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 3 mg de ácido adípico, 0.2 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 2.5 mg de croscarmelosa sódica y 0.2 mg de talco.
- 10 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 2 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 3.6 mg de ácido adípico, 10 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 5 mg de croscarmelosa sódica y 2.4 mg de talco.
- 15 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 5 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 9 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 3 mg de hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol y 5 mg de talco.
- 20 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 5 mg 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 9 mg de ácido adípico, 25 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 125 mg de croscarmelosa sódica y 6 mg de talco.
- 25 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 10 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1636 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 3 mg de hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol y 5 mg de talco.
- 30 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 10 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 115 mg de ácido adípico, 50 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica y 12 mg de talco.
- 35 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 25 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 45 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 3 mg de hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol y 10 mg de talco.
- 40 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 50 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 90 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 3 mg de hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol y 10 mg de talco.
- 45 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 50 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 90 mg de ácido adípico, 10 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 10 mg de croscarmelosa de sodio y 10 mg de talco.
- 50 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 100 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 180 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 6 mg de hidroxiopropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol y 10 mg de talco.
- 55 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 100 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 180 mg de ácido adípico, 20 mg de L-hidroxiopropilcelulosa, 20 mg de croscarmelosa sódica y 15 mg de talco.
- 60 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 200 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-
- 65

oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 360 mg de ácido adípico, 40 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 40 mg de croscarmelosa sódica y 20 mg de talco.

- 5 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 10 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 48 mg de celulosa microcristalina, 18 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 11 mg de povidona K25, 18 mg de croscarmelosa sódica y 2 mg de dióxido de silicio.
- 10 Otra reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 1 mg a 500 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 5 mg a 500 mg de ácido adípico, 1 mg a 100 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 1 mg a 100 mg de croscarmelosa sódica, 1 mg a 50 mg de talco, 50 mg a 200 mg de gelatina y 05 mg a 5 mg de dióxido de titanio.
- 15 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 5 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 9 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 3 mg de hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol, 5 mg de talco, 9408 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 20 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 10 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1636 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 3 mg de hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol, 5 mg de talco, 94.08 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 25 Otra reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 10 mg 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 115 mg de ácido adípico, 50 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 12 mg de talco, 94.08 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 30 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 25 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 45 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 3 mg de hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol, 10 mg de talco, 9408 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 35 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 50 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 90 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 3 mg de hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol, 10 mg de talco, 9408 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 40 Otra reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 50 mg 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 90 mg de ácido adípico, 10 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 10 mg de croscarmelosa sódica, 10 mg de talco, 94.08 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 45 Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende 100 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 180 mg de ácido adípico, 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), 6 mg de hidroxipropilcelulosa, 25 mg de croscarmelosa sódica, 25 mg de manitol, 10 mg de talco, 9408 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 50 Otra reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en: 100 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 180 mg de ácido adípico, 20 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 20 mg de croscarmelosa sódica, 15 mg de talco, 94.08 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.
- 55 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 200 mg 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-
- 60
- 65

enoato de (S,E)-metilo, 360 mg de ácido adípico, 40 mg de L-hidroxipropilcelulosa, 40 mg de croscarmelosa sódica, 20 mg de talco, 94.08 mg de gelatina y 1.92 mg de dióxido de titanio.

5 Una reivindicación de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un acidulante de 15 a 1 m/m, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

10 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 11.5 a 1.5 m/m de un acidulante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

30 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

35 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 0.2 a 5 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante de 15 a 1 m/m y de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.5 m/m de un acidulante, y de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

60 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un

5

10

15

25

35

45

55

65

5

10

20

30

40

50

60

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.5 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.1 a 7 m/m de un desintegrante y de 0.1 a 1.5 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.1 a 7 m/m de un desintegrante y de 0.1 a 1.5 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 15 a 1 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante y de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.5 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante y de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante y de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 15 a 1 m/m de un acidulante, de 0.1 a 7 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 5 m/m de un aglutinante, de 0.1 a 7 m/m de un desintegrante, de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, de 0 a 5 m/m de un diluyente/relleno/aglutinante, y de 0 m/m a 25 m/m de otros ingredientes, en donde m/m (relación de masa) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-

- 1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.2 a 5 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 2 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante y de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masa) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.2 a 5 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 2 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante, de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, y de 0 a 5 m/m de un diluyente/relleno/aglutinante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.2 a 5 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 a 2 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante, de 0.05 a 2 m/m de un lubricante/deslizante, de 0 a 5 m/m de un diluyente/relleno/aglutinante, y de 0 m/m a 19.5 m/m de otros ingredientes, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Una reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 11.5 a 1.8 m/m de un acidulante, de 0.2 a 5 m/m de un inhibidor de precipitación polimérica, de 11.5 a 1.5 m/m de un aglutinante, de 0.2 a 5 m/m de un desintegrante y de 0.1 a 1.5 m/m de un lubricante/deslizante, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.
- Otra reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 15 a 1 m/m de ácido adípico, y de 0.1 a 7 m/m de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.
- Otra reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 15 a 1 m/m de ácido adípico, 0.1 a 7 m/m de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 a 2 m/m de povidona K25, 0.2 a 5 m/m de croscarmelosa sódica, y 0.05 a 2 m/m de talco o dióxido de silicio, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.
- Otra reivindicación particularmente preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-

etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 11.5 a 1.8 m/m de ácido adípico, 0.2 a 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, 0 a 1.5 m/m de povidona K25, 0.2 a 5 m/m de croscarmelosa sódica, y 0.1 a 1.2 m/m de talco o dióxido de silicio, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 4.8 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.6 m/m de hidroxipropilcelulosa, 5 m/m de croscarmelosa sódica, 5 m/m de manitol y 1 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 2.4 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.3 m/m de hidroxipropilcelulosa, 2.5 m/m de croscarmelosa sódica, 2.5 m/m de manitol y 0.5 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 11.5 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 2.5 m/m de croscarmelosa sódica y 1.2 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 0.96 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.12 m/m de hidroxipropilcelulosa, 1 m/m de croscarmelosa de sodio, 1 m/m de manitol y 0.4 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 0.48 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.06 m/m de hidroxipropilcelulosa, 0.5 m/m de croscarmelosa sódica, 0.5 m/m de manitol y 0.2 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa sódica y 0.2 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o está formada por 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 0.24 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.06 m/m de hidroxipropilcelulosa, 0.25 m/m de croscarmelosa sódica, 0.25 m/m de manitol y 0.1 m/m de talco, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-

2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa sódica y 0.15 m/m de talco, en en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa de sodio y 0.10 m/m de talco, en en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 4.8 m/m de celulosa microcristalina, 1.8 m/m de ácido adípico, 2.4 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 1.1 m/m de povidona K25, 1.8 m/m de croscarmelosa sódica y 0.15 m/m de dióxido de silicio, en en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 11.5 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 2.5 m/m de croscarmelosa sódica, 1.2 m/m de talco, 9.408 m/m de gelatina y 0.192 m/m de dióxido de titanio, en en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 18 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa sódica, 0.2 m/m de talco, 1.88 m/m de gelatina y 0.038 m/m de dióxido de titanio, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención se refiere a una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa sódica, 0.15 m/m de talco, 0.94 m/m de gelatina y 0.019 m/m de dióxido de titanio, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una reivindicación preferida de la invención se relaciona con una formulación sistémica preferentemente para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 1.8 m/m de ácido adípico, 5 m/m de L-hidroxipropilcelulosa, 0.2 m/m de croscarmelosa sódica, 0.10 m/m de talco, 0.47 m/m de gelatina y 0.010 m/m de dióxido de titanio, en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

Una relación de masas del acidulante respecto a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo oscila de 11.5 a 1 m/m, y se prefiere una relación de masa del aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que oscila de 0.2 a 5 m/m.

Es más preferible una relación de masas del acidulante con respecto a la masa del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que oscila de 11.5 a 1.8 m/m, y una relación de masa del aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica con relación a la masa de 7-(1-(2-(2-

etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo oscila de 0.2 a 5 m/m.

- 5 Una relación de masa entre el acidulante y el inhibidor de precipitación polimérica puede variar de 0.01 m/m a 20 m/m, preferentemente de 0.02 m/m a 15 m/m, más preferentemente de 0.03 m/m a 12.5 m/m, aún más preferentemente de 0.04 m/m a 10 m/m, aún más preferentemente de 0.05 m/m, aún más preferentemente de 0.06 m/m a 9 m/m, aún más preferentemente de 0.07 m/m a 8 m/m, aún más preferentemente de 0.08 m/m a 7 m/m, aún más preferentemente de 0.09 m/m a 6 m/m, aún más preferentemente de 0.1 m/m a 5 m/m, aún más preferentemente de 0.1 m/m a 4 m/m, y
10 más preferentemente de 0.1 m/m a 3 m/m, donde la proporción de masa se calcula con relación a la masa del acidulante en la formulación.

- 15 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica, en el que la relación de masas entre el estabilizador de la solución y el acidulante oscila de 0.01 a 6 m/m, y en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del acidulante.

- 20 Preferentemente, la formulación de acuerdo con la invención no se incluye en una bomba implantable. La administración mediante una bomba osmótica no es aplicable al ser humano.

- 25 Una reivindicación preferida de la invención está relacionada con una formulación sistémica para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca que comprende o consiste en 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un acidulante y un inhibidor de precipitación polimérica, en el que la relación de masas entre el acidulante y el inhibidor de precipitación polimérica oscila de 0.05 a 3.5 m/m, y en donde m/m (relación de masas) de dichos compuestos se calcula con relación a la masa del aglutinante/inhibidor de precipitación polimérica.

- 30 Preferentemente, la formulación de acuerdo con la invención no se incluye en una bomba implantable. La administración mediante una bomba osmótica no es aplicable al ser humano.

- 35 Preferentemente, el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se absorbe en el duodeno con una concentración máxima en el plasma o en los tejidos (valor C_{max}) de 0.2 ng/mL a 2000 ng/mL, y en el que el valor C_{max} se mide en muestras de plasma mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

- 40 El efecto inhibidor depende de la concentración plasmática o tisular máxima (valor c_{max}).
Otro aspecto de la invención se refiere a una formulación de acuerdo con la invención para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad celíaca en mamíferos, preferentemente en humanos.

- Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende la etapa:

- 45 A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 La cantidad de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la etapa A-1) se menciona anteriormente.

- Así, una reivindicación de la invención se refiere a un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende el paso:

- 55 A-1) proporcionar de 1 mg a 500 g de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 Así, una reivindicación de la invención se refiere a un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende el paso:

- A-1) proporcionar de 1 mg a 500 g de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 65 Otra reivindicación de la invención se refiere a un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la

invención que comprende el paso:

A-1) Proporcionando de 0.1 a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es evidente que la cantidad de la droga también puede ser sustituida por otra cantidad como la mencionada anteriormente.

En la etapa A-2), se añade al menos un excipiente, como se describe en el presente documento. Preferentemente, al menos un excipiente es un inhibidor de precipitación polimérica, preferentemente L-hidroxipropilcelulosa, un desintegrante o un diluyente/relleno/aglutinante.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2) añadir al menos un excipiente.

En una etapa A-2'), el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica, preferentemente L-hidroxipropilcelulosa, y un desintegrante, preferentemente croscarmelosa sódica, se tamizan en seco, preferentemente por separado.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') Tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco, preferentemente por separado.

La cantidad del desintegrante, del inhibidor de precipitación polimérica y del desintegrante en el paso A-2') se menciona más arriba.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar de 1 mg a 500 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') Tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10 mg a 50 mg de un inhibidor de precipitación polimérica y de 10 mg a 40 mg de un desintegrante en estado seco, preferentemente por separado.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar de 1 mg a 500 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') Tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10 mg a 50 mg de L-hidroxipropilcelulosa y de 10 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica en estado seco, preferentemente por separado.

Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar de 0.1 a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un

hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica y 2 % en peso a 40 % en peso de un desintegrante en estado seco, preferentemente por separado.

Otra reivindicación más preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar de 0.1 a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') Tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y manitol y 2 % en peso a 40 % en peso de croscarmelosa de sodio en estado seco, preferentemente por separado.

Es evidente que la cantidad de los excipientes y del fármaco también puede ser sustituida por otra cantidad como la mencionada anteriormente.

En una etapa A-3), se puede añadir un disolvente que provoque la aglomeración de las partículas y la formación de la estructura granular. Preferentemente, el disolvente es etanol.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A-2) añadir al menos un excipiente, y

A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura granular.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco, y

A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura granular.

En una etapa A-4), la masa de gránulos puede tamizarse en estado húmedo preferentemente a la masa de gránulos de la etapa A-3).

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco,

A-3) adición de un disolvente que provoca la aglomeración de las partículas y la formación de la estructura granular, y

A-4) tamizar la masa de gránulos de la etapa A-3) en estado húmedo.

En una etapa A-5), se seca una masa de gránulos en estado húmedo, en la que se reciben gránulos secos.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 5 A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 10 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco,
- A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,
- A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo, y
- 15 A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo.

En un paso B-1), se puede añadir un excipiente, preferentemente ácido adípico y/o talco, al gránulo seco, y mezclarlo preferentemente en un mezclador seco formando una mezcla en polvo.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 20 A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 25 B-1) añadir al menos un excipiente.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 30 A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- A-2) añadir al menos un excipiente, y
- 35 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura granular.
- B-1) añadir al menos un excipiente.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 40 A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 45 A-2') tamizar el compuesto (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco,
- A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,
- 50 A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,
- A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo, y
- B-1) añadir al menos un excipiente, como un acidulante, preferentemente ácido adípico, y/o un lubricante/deslizante, preferentemente talco o dióxido de silicio, al gránulo seco.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 55 A-1) proporcionar de 1 mg a 500 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 60 A-2') tamizar el compuesto (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 10 mg a 50 mg de un inhibidor de precipitación polimérica y 10 mg a 40 mg de un desintegrante en estado seco,
- 65 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del

granulado,

A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,

A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo, y

- 5 B-1) añadir de 10 a 360 mg de un acidulante y/o de 1 mg a 20 mg de un lubricante/deslizante, preferentemente talco o dióxido de silicio, al gránulo seco.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- 10 A-1) proporcionar de 0.1 a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 15 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica y 2 % en peso a 40 % en peso de un desintegrante en estado seco,
- 20 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,
- A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,
- A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo, y
- B-1) añadir al gránulo seco de 5 a 60 % en peso de un acidulante y/o de 0.1 a 10 % en peso de un lubricante/deslizante, preferentemente talco o dióxido de silicio.

- 25 Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- A-1) proporcionar de 1 mg a 500 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 30 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10 mg a 50 mg de L-hidroxipropilcelulosa y manitol y de 10 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica se tamizan en estado seco preferentemente por separado.
- 35 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,
- A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,
- A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo, y
- B-1) añadir de 10 a 360 mg de ácido adípico y de 1 mg a 20 mg de talco o dióxido de silicio al gránulo seco.

- 40 Una reivindicación más preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- A-1) proporcionar de 0.1 a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 45 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0.1 % en peso a 40 % en peso de L-hidroxipropilcelulosa y manitol y 2 % en peso a 40 % en peso de croscarmelosa de sodio se tamizan en estado seco preferentemente por separado.
- 50 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,
- A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,
- A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo, y
- 55 B-1) añadir de 5 a 60 % en peso de ácido adípico y de 0.1 a 10 % en peso de talco o dióxido de silicio al gránulo seco.

En una etapa B-1'), el excipiente acidulante y/o el lubricante/deslizante pueden tamizarse preferentemente por separado si se tamizan dos excipientes.

- 60 Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

- A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 65

A-2') tamizar el compuesto 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de metilo o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica y un desintegrante en estado seco,

5 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,

A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,

A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo,

10 B-1') tamizar un acidulante y un lubricante/deslizante tal como el talco o el dióxido de silicio, y

B-1) añadir el acidulante tamizado y el lubricante/deslizante al granulado seco.

Una reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

15 A-1) proporcionar de 1 mg a 500 mg de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

20 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 10 mg a 50 mg de un inhibidor de precipitación polimérica y 10 mg a 40 mg de un desintegrante en estado seco,

A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,

A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,

25 A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo,

B-1') cribado de 10 a 360 mg de un acidulante y de 1 mg a 20 mg de un lubricante/deslizante tal como el talco o el dióxido de silicio, y

B-1) añadir el acidulante tamizado y el lubricante/deslizante al granulado seco.

30 Otra reivindicación preferida de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar el compuesto 0.1 % en peso a 80 % en peso de (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato, y

35 A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato, 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, 0.1 % en peso a 30 % en peso de un aglutinante y 2 % en peso a 40 % en peso de un desintegrante en estado seco,

40 A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,

A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo,

A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo,

B-1') cribado del 5 al 60 % en peso de un acidulante y del 0.1 al 10 % en peso de un lubricante/deslizante, tal como el talco o el dióxido de silicio, y

45 B-1) añadir el acidulante tamizado y el lubricante/deslizante al granulado seco.

En una etapa C-1), la formulación en diferentes formas de dosificación puede obtenerse llenando la mezcla de polvo de la etapa B-1) en una cápsula de gelatina dura o prensando la mezcla de polvo o el gránulo en una tableta. La mezcla de polvo o los gránulos ya son formas de dosificación. En el paso, C-1), también se puede conseguir una solución adecuada para una administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, si se añade un disolvente en el paso B-1) como excipiente. También es concebible una formulación para la administración parenteral en forma sólida que se utiliza para la preparación de la solución antes de la administración.

55 Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

60 B-1) añadir un excipiente, y

C-1) obteniendo la formulación sistémica.

Así, una reivindicación de acuerdo con la invención está relacionada con un método para la preparación de una formulación de acuerdo con la invención que comprende los pasos:

65

A-1) proporcionar (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

A-2') tamizar el (S,E)-metil 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de precipitación polimérica, un aglutinante y un desintegrante en estado seco,

A-3) añadir un disolvente que conduce a la aglomeración de las partículas y a la formación de la estructura del granulado,

A-4) tamizar la masa granulada de la etapa A-3) en estado húmedo

A-5) secar la masa de gránulos en estado húmedo,

B-1) añadir ácido adípico y talco al granulado seco, y

C-1) obtener la formulación sistémica rellenando la mezcla de polvo del paso B-1) en una cápsula de gelatina dura o prensando el gránulo o la mezcla de polvo hasta obtener una tableta.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra los perfiles plasmáticos del compuesto, así como los datos farmacocinéticos humanos derivados del mismo tras la dosificación múltiple de acuerdo con el ejemplo 3.

La figura 2 muestra la correlación de los datos farmacocinéticos en humanos con los datos in vitro para la inhibición de la TG2.

La figura 3 muestra la concentración plasmática máxima (C_{máx}) alcanzada tras la administración de diferentes dosis del compuesto de fórmula I en formulación o como compuesto simple. Para recopilar los datos de las distintas especies, las dosis se convirtieron en dosis equivalentes a la humana (HED) teniendo en cuenta las diferencias de superficie corporal entre las especies. Se utilizaron los factores de conversión específicos para cada especie, ampliamente aceptados, definidos en la directriz de la FDA "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (fecha de publicación: 2005).

La figura 4 muestra la solubilidad de saturación del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo.

La figura 5 muestra una simulación del modelo de transferencia del tracto gastrointestinal como prueba de la alta concentración del fármaco en el duodeno.

La figura 6 muestra la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) que se libera en el medio aceptor a lo largo del tiempo en el modelo de transferencia.

La figura 7 muestra la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de la cripta de cada paciente.

Abreviaturas: VH:CrD = relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas.

Nota: Sólo se incluyen los pacientes que tenían resultados de biopsia evaluables en ambos puntos temporales.

La figura 8 muestra la densidad de linfocitos intraepiteliales de cada paciente.

Abreviaturas: IEL (por sus siglas en inglés) = linfocito intraepitelial.

Nota: Sólo se muestran los pacientes que tenían resultados de biopsia evaluables en ambos puntos temporales.

La figura 9 muestra la puntuación media (error estándar [ES]) del índice del sistema celíaco (CSI, por sus siglas en inglés).

Figura 10. **A)** muestra la puntuación total media ([ES]) del cuestionario de la enfermedad celíaca (CDQ, por siglas en inglés);

B) muestra la subpuntuación media ([ES]) de los síntomas gastrointestinales del cuestionario de la enfermedad celíaca (CDQ).

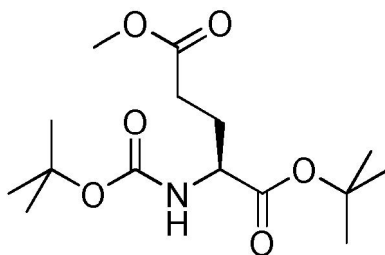
EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (Compuesto de fórmula (I))

Ejemplo 1.1 Preparación de derivados del ácido 6-amino-hept-2-en-dicarboxilo

2-(tert-butoxicarbonilamino)pentanedioato de (S)-1-tert-butil 5-metilo

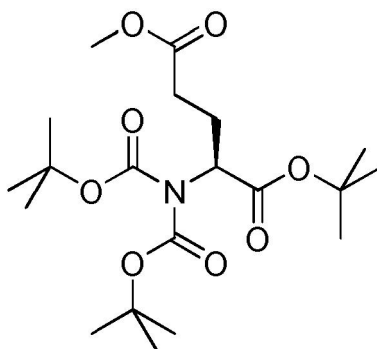


Fórmula molecular: C₁₅H₂₇NO₆
Peso molecular: 317.38

Se disuelven 12.0 g de Boc-Glu-OtBu (39.6 mmol) en 200 mL de DMF. Bajo atmósfera de argón, se añaden 7.09 g de carbonato de cesio (21.8 mmol, 0.55 eq.) y la suspensión resultante se agita durante 1 hora a t.a. Transcurrido este tiempo, se añaden 2.47 mL de yoduro de metilo (39.6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se elimina al vacío y el residuo que se obtiene se recoge en 400 mL de acetato de etilo. El sólido no disuelto se filtra y el filtrado se lava respectivamente con 75 mL de ácido cítrico al 10%, solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera 3 veces. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ se elimina el disolvente al vacío. El producto se obtiene como un aceite amarillo. El producto puede utilizarse sin más purificación en la siguiente reacción.

Rendimiento: 13.4 g, >100 %.
ESI-MS: 340.2 [M+Na]⁺

2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pentanedioato de (S)-1-tert-butyl 5-metilo

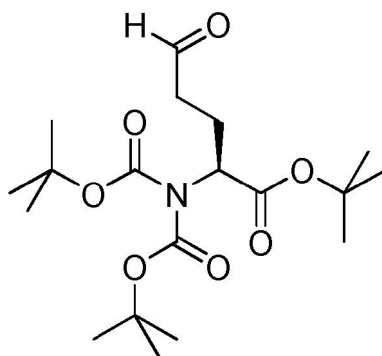


Fórmula molecular: C₂₀H₃₅NO₈
Peso molecular: 417.49

Se disuelven 13.4 g de Boc-Glu(OMe)-OtBu (~ 39.6 mmol) en 30 mL de acetonitrilo y se tratan con 986 mg de DMAP (7.91 mmol, 0.2 eq). Bajo atmósfera de nitrógeno se añade una solución de 17.6 g de di-terc-butilbicarbonato (77.1 mmol, 2 eq) en 100 mL de acetonitrilo. Tras agitar toda la noche, se elimina el disolvente al vacío y el producto bruto que se obtiene se purifica por cromatografía en gel de sílice (columna: 31* 6.0 cm, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1)

Cromatografía en columna: colectada en fracciones de 250 mL, producto: fracciones 6-13
Control de ccf: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0.70
Rendimiento: 13.7 g, 32.8 mmol, 83 %.
ESI-MS: 440.3 [M+Na]⁺

2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoato de (S)-t-butilo



Fórmula molecular: C₁₉H₃₃NO₇
Peso molecular: 387.47

Se disuelven 13.7 g de Boc₂-Glu(OMe)-OtBu (32.8 mmol) en 200 mL de dietiléter absoluto y se enfrían a -78 °C bajo atmósfera de argón. A esta temperatura se dejan caer lentamente 36.1 mL (36.1 mmol, 1.1 eq) de una disolución de hidruro de diisobutilo y aluminio (1 M en hexano). Después de la adición, la disolución se agita durante 15 min más a -78 °C, antes de que la mezcla reaccionante se apague añadiendo 50 mL de agua a la misma temperatura. Con agitación vigorosa, se calienta hasta t.a. y la solución turbia se filtra sobre Celite. El filtrado se concentra en seco y el agua residual se elimina por codestilación con tolueno. Se obtiene un aceite de color claro que se utiliza sin más purificación en la reacción posterior.

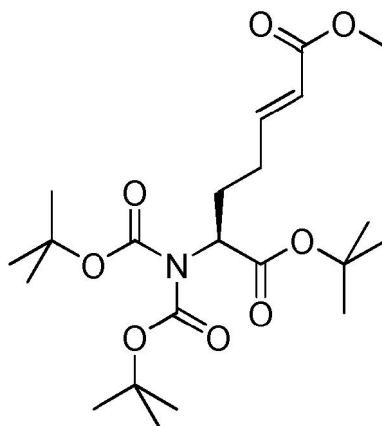
Control de ccf: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0.54

Rendimiento: 13.3 g, >100 % (pureza 86.1 %)

500-MHz⁻¹ H-NMR-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 9.65 (s, 1H, H-4), 4.63 (dd, 1H, H-1, J_{1/2a} = 4.8 Hz, J_{1/2b} = 9.85 Hz), 2.51-2.50 (m, 1H, H-3_a), 2.48-4.40 (m, 1H, H-3_b), 2.27-2.20 (m, 1H, H-2_a), 1.98-1.91 (m, 1H, H-2_b), 1.44 (s, 18H, 6*CH₃ (Boc)), 1.92 (s, 9H, 3*CH₃ (O-tBu))

ESI-MS: 410.4 [M+Na]⁺

6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)hept-2-enedioato de (S,E)-7-tert-butyl 1-metilo



Fórmula molecular: C₂₂H₃₇NO₈
Peso molecular: 443.53

Se proporcionan 13.2 g de Boc₂-Glu(H)-OtBu (~32.8 mmol) en 20 mL de benceno seco y bajo atmósfera de argón a t.a. se añade una disolución de 11.2 g de (metoxycarbonilmetilen)-trifenilfosforano (32.8 mmol). Tras agitar toda la noche, se elimina el disolvente al vacío y el residuo aceitoso que se obtiene se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 39*6.0 cm, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

Cromatografía en columna: colectada en fracciones de 250 mL, producto: fracciones 2-12

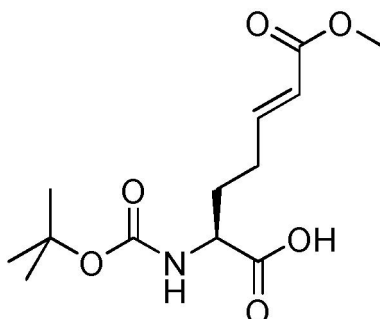
Control de ccf: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, R_f = 0.54

Rendimiento: 12.0 g, 27.1 mmol, 83 %.

500-MHz⁻¹ H-NMR-cosy (DMSO_{d6}): δ [ppm] = 6.66 (dt, 1H, H-4, J_{4/3} = 6.8 Hz J_{4/5} = 15.9 Hz), 5.64 (d, 1H, H-5, J_{5/4} = 15.9 Hz), 4.45-4.2 (m, 1H, H-1), 3.44 (s, 3H, CH₃-6), 2.01-1.95 (m, 2H, H-3_a, H-3_b), 1.95-1.86 (m, 1H, H-2_a), 1.78-1.67

(m, 1H, H-2_b), 1.24 (s, 18H, 6*CH₃ (Boc)),
ESI-MS: 466.3 [M+Na]⁺

Ácido (S,E)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-7-metoxi-7-oxohept-5-enoico (1a1)



Fórmula molecular: C₁₃H₂₁NO₆
Peso molecular: 287.31

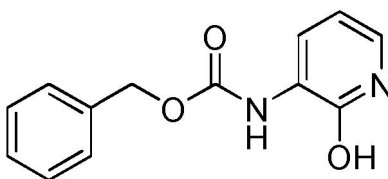
Se disuelven 7.0 g de (6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)hept-2-enedioato de (S,E)-7-tert-butil 1-metilo (15.8 mmol) en 40 mL de diclorometano y se añaden a la solución de 70 mL de ácido trifluoroacético. Se agita a t.a. durante 4 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo verde se seca a alto vacío. El aceite que se obtiene se sigue utilizando sin purificación. Mediante la adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH a aproximadamente 7.

El aceite se recoge en 50 mL de DMF y se trata con 5.37 mL de DIPEA. Se añaden 4.08 g de Boc-OSu (18.9 mmol, 1.2 eq) y se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se suspende en 130 mL de solución de KHSO al 5% . Se extrae con acetato de etilo (1 x 150 mL, 2 x 100 mL) y las fases orgánicas corregidas se lavan con salmuera (75 mL). Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (columna: 13*6.0 cm, tolueno/acetato de etilo 65:35, ácido acético al 0.5 %). Se obtiene un aceite incoloro.

Cromatografía en columna: colectada en fracciones de 200 mL, producto: fracciones 2-5, primera pasada de 500 mL
Control de ccf: tolueno/acetato de etilo 1:1, ácido acético al 0.5%, R_f = 0.35
Rendimiento: 4.04 g, 14.1 mmol, 89 % (pureza 88.6 %)
ESI-MS: 310.1 [M+Na]⁺

Ejemplo 1.2 Preparación de derivados de piridinona

Bencil-3-hidroxipiridin-3-il-carbamato



Fórmula molecular: C₁₃H₁₂N₂O₃
Peso molecular: 244.25

Se suspenden 15 g de ácido 2-hidroxi-nicotínico (108 mmol) en 180 mL de dioxano seco. Tras la adición de 14.9 mL de trietilamina (108 mmol), la suspensión se aclara ampliamente. Se añaden 24 mL de difenil fosforil azida (DPPA, 108 mmol) y la disolución de la reacción se somete a reflujo (130 °C) bajo atmósfera de argón. De este modo, se observa una emisión de gas. Después de 16 h, se añaden sucesivamente 16.3 mL de TEA y 12.8 mL de alcohol bencílico (117 mmol, 1.1 eq) y se refluje durante otras 24 h.

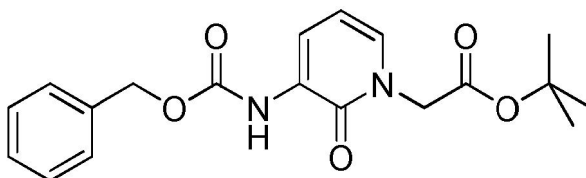
El disolvente se elimina al vacío y el residuo marrón que se obtiene se recoge en una mezcla de 300 mL de DCM y 300 mL de salmuera. Mediante una disolución de HCl 1M se ajusta el pH a aproximadamente 1 (unos 22 mL), se separan las fases y posteriormente se extrae la fase acuosa dos veces con cada 200 mL de DCM. Las fases orgánicas corregidas se lavan con solución de NaHCO₃ al 10 % (3x150 mL) y salmuera (1 x 150 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío en seco. El sólido marrón que se obtiene se recrystaliza a partir de 300 mL de metanol.

Control de ccf: DCM/MeOH 9:1, Rf = 0.70

Rendimiento: 16.2 g, 66.4 mmol, 62 % (sólido de color marrón pálido, similar al fieltro)

ESI-MS: 245.1 [M+H]⁺

5 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de tert-butilo



15 Fórmula molecular: C₁₉H₂₂N₂O₅

Peso molecular: 358.39

Se suspenden 16.2 g de bencil-3-hidroxipiridin-3-il-carbamato (66.4 mmol) en 900 mL de THF absoluto y se enfrían a 0°C bajo atmósfera de argón y se añaden 2.92 g de NaH (60% en aceite mineral, 73.1 mmol, 1.1 eq). A la disolución resultante, una vez finalizada la emisión de gases (unos 15 minutos), se añaden 13.7 mL de ácido bromoacético tert-butílico (89.7 mmol, 1.35 eq). Se agita todavía durante 15 minutos a 0 °C y posteriormente a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra en seco. El residuo se recoge en 5 mL de acetato de etilo y se trata con unos 50 mL de dietiléter y la suspensión resultante se precipita en la nevera durante la noche. Los cristales se filtran y se lavan con una pequeña cantidad de éter.

El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. (lecho: 20 x 6 cm, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 8/2)

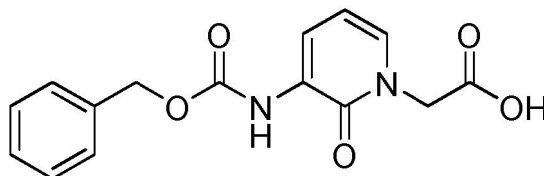
Cromatografía en columna: colectada en fracciones de 250 mL, producto: fracciones 10-25

Control de ccf: éter de petróleo/acetato de etilo = 7/3, Rf = 0.46

Rendimiento: 19.3 g, 54.0 mmol, 81 %.

ESI-MS: 359.1 [M+H]⁺

Ácido 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄N₂O₅

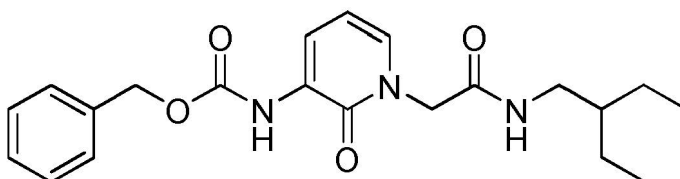
Peso molecular: 302.28

Se disuelven 4.00 g de 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de tert-butilo (11.2 mmol) en 50 mL de diclorometano y se tratan con 50 mL de ácido trifluoroacético. Se agita a t.a. durante 3 h, antes de eliminar los componentes volátiles al vacío. Después de secar al alto vacío se obtiene un sólido de color marrón que es adecuado para usarse posterior sin purificación.

Rendimiento: 3.70 g, >100 %.

ESI-MS: 303.2 [M+H]⁺

Bencil-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamato



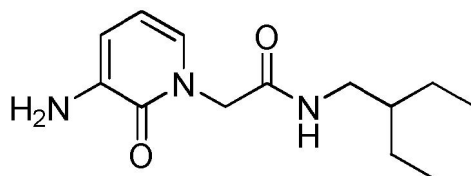
Fórmula molecular: C₂₁H₂₇N₃O₄

Peso molecular: 385.46

Se disuelve una mezcla de 3.70 g de ácido 2-(3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopiridin-1(2H)-il) acético (~11.2 mmol), 3.58 g de TBTU (11.2 mmol), 1.51 g de HOBt (11.2 mmol) en 60 mL de DMF. Mediante la adición de 5.70 mL de DIPEA (33.5 mmol, 3 eq) se ajusta el valor de pH a ~10. Se añaden 1.50 mL de 2-etilbutilamina (11.2 mmol) y la mezcla se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se elimina al vacío y el residuo que se obtiene se recoge en 300 mL de DCM y posteriormente se lava con ácido cítrico al 10% (3x75 mL), solución saturada de NaHCO₃ (3 x 75 mL) y salmuera (75 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en seco. Se obtiene un sólido de color marrón pálido que es apto para su procesamiento posterior sin más purificación.

Rendimiento: 5.22 g, >100 %.
ESI-MS: 386.3 [M+H]⁺

2-(3-Amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida (2a)

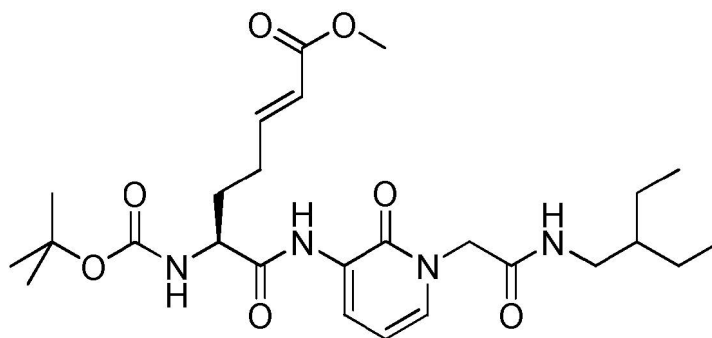


Fórmula molecular: C₁₃H₂₁N₃O₂
Peso molecular: 251.32

Se disuelven 5.22 g de bencil-1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilcarbamato (2.4, ~11.2 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en 60 mL de metanol. A esta solución se añaden 500 mg de Pd/C (10 %) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 2.5 h. La catálisis se separa por filtración sobre gel de sílice, antes de eliminar el disolvente al vacío. Se obtiene un aceite oscuro que es apto para su procesamiento posterior sin más purificación.

Rendimiento: 3.62 g, >100 %.
ESI-MS: 252.2 [M+H]⁺

Ejemplo 1.3 Preparación de 6-(tert-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo



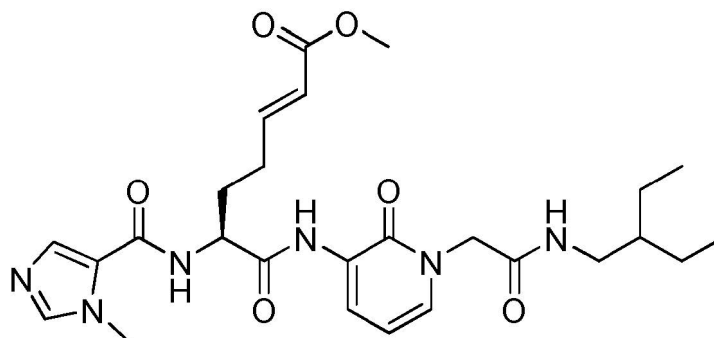
Fórmula molecular: C₂₆H₄₀N₄O₇
Peso molecular: 520.62

Se proporciona una solución de 3.36 g de 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-etilbutil)acetamida (2a, ~10.4 mmol) en 20 mL de DMF. A esta disolución se añade una solución de 2.97 g de ácido (S,E)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-7-etoxi-7-oxohept-5-enoico (1a1, 10.4 mmol), 3.93 g de HATU (10.4 mmol) y 3.52 mL de DIPEA (20.7 mmol, 2 eq) en 40 mL de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH a aproximadamente 7. La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 2.5 horas, así como a t.a. durante la noche, antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo marrón que se obtiene se recoge en 250 mL de acetato de etilo y posteriormente se lava con ácido cítrico al 10 % (3x75 mL), solución saturada de NaHCO₃ (3x75 mL) y salmuera (75 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío en seco. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (lecho: 13 x 6 cm, eluyente: tolueno / acetona = 7/3).

Cromatografía en columna: primera pasada de 150 mL, corregida en fracciones de 40 mL, producto: fracción 6-15
Control de ccf: DCM/MeOH = 97/3, R_f = 0.40

Rendimiento: 3.34 g, 6.42 mmol, 62 %.
ESI-MS: 543.4 [M+Na]⁺

7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (Compuesto de fórmula (I))



Fórmula molecular: C₂₆H₃₆N₆O₆
Peso molecular: 528.60

Se disuelven 3.14 g de 6-(tert-butoxicarbonilamino)-7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (3.1, 6.03 mmol) se disuelven en una mezcla de 25 mL de diclorometano y 35 mL de TFA y se agitan durante 3 horas a t.a., antes de eliminar los componentes volátiles al vacío. El aceite marrón que se obtiene se seca a alto vacío y se disuelve en 10 mL de DMF y se añade 1.03 mL de DIPEA (6.03 mmol). A esto se añade una solución de 2.29 g de HATU (6.03 mmol) y 1.03 mL de DIPEA (6.03 mmol) en 30 mL de DMF. Mediante la adición sucesiva de DIPEA se ajusta el valor del pH a aproximadamente 7. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se recoge en 200 mL de acetato de etilo y posteriormente se lava con ácido cítrico al 10 %, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera (cada uno de 75 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío en seco. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (lecho: 12 x 6 cm, eluyente: DCM/MeOH = 97/3, después de 2 litros 95/5).

Cromatografía en columna: 1000 mL de primera pasada, corregida en fracciones de 50 mL, producto: fracción 43-66
Control de ccf: DCM/MeOH = 97/3, R_f = 0.30
Rendimiento: 1.42 g, 2.69 mmol, 45 %.

ESI-MS: 551.3 [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] = 9.29 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 6.93 (dt, 1H, J = 15.63; 6.93), 6.25 (t, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 15.69), 4.58 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.26 (m, 5H), 0.83 (t, 6H)

Ejemplo 2 Preparación de la cápsula de gelatina dura

2.1 Preparación A de la cápsula de gelatina dura

La preparación del granulado ácido se realizó mediante una granulación húmeda utilizando etanol al 96% como líquido de granulación. El compuesto de fórmula (I), L-hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa sódica se tamizan en forma seca, y se mezclan después añadiendo etanol, se produce la aglomeración de las partículas y la formación de la estructura del granulado. La masa granulada se tamiza en forma húmeda, se seca a 70 °C y, finalmente, se tamiza de nuevo. En un mezclador seco, el ácido adípico tamizado, así como el talco, se añaden al granulado seco y se mezclan. A continuación, la mezcla de polvo se introduce en una cápsula de gelatina dura.

2.2 Preparación B de la cápsula de gelatina dura

Para producir una formulación sólida de administración oral se mezcla 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (15.0%) con alcohol polivinílico (56.9%). La mezcla se trata en una extrusora de fusión en caliente para obtener un extruido. El extruido se enfría y se muele. En un mezclador seco, se añade crospovidona (7.5%), L-hidroxipropilcelulosa (7.2%) y ácido fumárico (13.5%) al extruido molido y se mezcla. A continuación, la mezcla de polvo se rellena en una cápsula de gelatina dura.

2.3 Preparación C de la cápsula de gelatina dura

La hidroxipropilcelulosa (2.3%) se disuelve en isopropanol (96%) para dar el líquido de granulación. 7-(1-(2-(2-

etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (38.8%), celulosa (microcristalina; 7.8%), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol) (7.8%), croscarmelosa sódica (7.8%) y ácido adípico (34.9%). El líquido de granulación se añade a la mezcla de polvo, con lo que se forma una masa de gránulos. La masa se tamiza en estado húmedo y luego se seca. Tras el secado, la masa se tamiza de nuevo. Se añade dióxido de silicio (0.6%) a los gránulos secos en una mezcladora seca. A continuación, la mezcla de polvo se introduce en una cápsula.

Ejemplo 3

Farmacocinética del compuesto de fórmula (I) tras la administración oral de la formulación sistémica en humanos

Se investigó la farmacocinética del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (compuesto de fórmula (I)) en voluntarios sanos. Se trataron cohortes de 18 sujetos cada una con una dosis oral diaria de 10, 20, 50 y 100 mg de compuesto de fórmula (I), respectivamente, durante un periodo de tiempo de 7 días. El compuesto se administró en forma de una formulación sistémica fabricada de acuerdo con las instrucciones descritas en el ejemplo 2 (cápsula de gelatina dura). La determinación de dicho compuesto en el plasma sanguíneo se realizó mediante un método HPLC-MS/MS previamente validado.

Resultados: Los perfiles plasmáticos del compuesto, así como los datos farmacocinéticos humanos derivados del mismo tras la dosificación múltiple, se representan en la Figura 1.

Conclusiones: El perfil plasmático muestra un ascenso pronunciado del nivel del fármaco con un máximo a aproximadamente 1 hora después de la administración. El t_{max} relativamente temprano de 1h indica una absorción en la parte superior del intestino delgado, es decir, el duodeno y el yeyuno superior, que es el sitio de acción o diana para el tratamiento de la enfermedad celíaca. Dado que el fármaco tiene que penetrar en la mucosa intestinal durante la absorción, cabe suponer que, de este modo, se alcanza temporalmente un alto nivel local del fármaco. En una primera aproximación, se supone que la concentración máxima local en la mucosa es equivalente a la concentración plasmática máxima. La concentración de fármaco que se alcanza con la formulación aumenta en el intervalo de dosis de 10 - 100 mg de forma proporcional y, cuando se normaliza con respecto al peso corporal, es notablemente mayor que en los estudios con animales en los que el fármaco se administró en forma de suspensión.

Para la estimación de la dosis terapéutica efectiva en humanos, la concentración de fármaco determinada *in vivo* se compara con las concentraciones de fármaco que dan lugar a una inhibición de la actividad enzimática de la TG2 *in vitro* (Figura 2). De este modo, la desamidación del gluten mediada por la TG2 sirve como reacción marcadora. Según esta correlación, la media inhibición máxima (IC_{50}) de la TG2 se alcanza ya con una dosis de 10 mg. Una dosis de 50 mg de la nueva formulación desarrollada da como resultado un nivel de fármaco que ya supera el IC_{90} de la inhibición de la enzima. La inhibición del 90% en el IC_{90} puede considerarse el efecto farmacodinámico máximo.

Ejemplo 4 Comparación de los datos farmacocinéticos de la formulación con los datos farmacocinéticos del compuesto simple

Los datos farmacocinéticos en humanos del 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (compuesto de fórmula (I)) descrito en el ejemplo 3 se generaron tras la administración de la formulación de cápsula de gelatina dura descrita en el ejemplo 2.

Para estimar la influencia de la formulación, se compararon los datos farmacocinéticos de la formulación de gelatina dura con los datos farmacocinéticos generados tras la administración oral del compuesto simple, sin formular. Por razones normativas y éticas, los datos farmacocinéticos con el compuesto simple sólo se generaron en animales, pero no en sujetos humanos.

Los datos farmacocinéticos del compuesto simple proceden de varios estudios realizados en monos, cerdos, conejos, ratas y ratones. En todos los estudios, el compuesto se administró por vía oral tras su suspensión en metilcelulosa al 0.5% (p/v) en agua, con un pH de 5 ± 0.5 . Se tomaron muestras de sangre en varios momentos dentro de las 24 horas siguientes a la administración del fármaco y se cuantificaron mediante un método HPLC-MS/MS previamente validado.

La figura 3 muestra la concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada tras la administración de diferentes dosis del compuesto de fórmula I en formulación o como compuesto simple. Para recopilar los datos de las distintas especies, las dosis se convirtieron en dosis equivalentes a la humana (HED) teniendo en cuenta las diferencias de superficie corporal entre las especies. Se utilizaron los factores de conversión específicos para cada especie, ampliamente aceptados, definidos en la directriz de la FDA "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (fecha de publicación 2005).

La comparación de la Figura 2 demuestra, en un amplio intervalo de dosis, que la C_{max} alcanzada tras la

administración de la formulación es más de 10 veces superior a la $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada tras la administración del compuesto simple. Aunque las diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$ podrían atribuirse en parte a las diferencias de las especies en la farmacocinética, la gran diferencia entre los datos de los humanos y los de los monos estrechamente emparentados sugiere que la formulación desempeña un papel importante en la consecución de una elevada exposición sistémica.

Ejemplo 5

La solubilidad de saturación del compuesto de fórmula (I) se midió en el intervalo de pH de 1 a 6.8 utilizando HPLC/UV.

Los resultados se ilustran en la figura 4.

Resultados: Se observa que la solubilidad de saturación es mucho menor a un pH = 6.8 (duodeno) que a un pH ~ 1.

Ejemplo 6

Simulación del modelo de transferencia del tracto gastrointestinal (mejora de la solubilidad de saturación)

La solubilidad de la dosis, así como la velocidad de disolución en condiciones fisiológicas, son parámetros críticos para la disponibilidad oral en el sitio de acción o diana. La investigación de la formulación en un modelo de transferencia permite la simulación de las condiciones in vivo después de la ingesta oral y, por lo tanto, la predicción de cómo el fármaco hace efecto durante la transferencia del estómago al intestino.

Si se utilizan medios biorrelevantes, con este modelo se puede obtener información adicional sobre el comportamiento de la formulación en condiciones fisiológicas.

Disposición experimental:

El modelo de transferencia consiste en un recipiente con 125 ml de medio donante y un recipiente con 500 ml de medio aceptor. El medio donante se transfiere mediante una bomba (bomba de pistón Sotax CP7) al medio aceptor, de forma que al final del experimento haya 625 ml de líquido en el recipiente aceptor. La tasa de transferencia asciende a 10 ml/min. El medio donante es un jugo gástrico artificial en estado sobrio, y contiene 34.2 mM de cloruro de sodio (NaCl) en 0.1 M de cloruro de hidrógeno (HCl). El medio aceptor es un jugo gástrico artificial en estado sobrio (FaSSIF) y contiene 3 mM de taurocolato de sodio, y 0.75 mM de lecitina en tampón fosfato con un valor de pH de 6.5. La temperatura del medio aceptor se ajusta a $37.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Para la simulación de la motilidad del gastrointestinal, el medio aceptor se agita continuamente con una paleta agitadora (50 rpm). Se utiliza un aparato de paleta agitadora calibrado 2 de acuerdo con las condiciones de la USP (Sotax AT7 Smart) como recipiente aceptor. En la figura 5 se ilustra un esquema del aparato. La solubilidad del compuesto de la fórmula (I) es de 4.4 mg/ml en el medio donante y de 0.2 mg/ml en el medio aceptor. Por lo tanto, el fármaco débilmente básico pasa de un medio con un valor de pH favorable para la solubilidad del fármaco a un medio con un valor de pH desfavorable para la solubilidad del fármaco.

Procedimiento experimental

Para el experimento se utilizó una cápsula dura del compuesto de fórmula (I) con la siguiente composición, en la que se realizó una doble determinación ($n=2$):

200 mg compuesto de fórmula (I)
360 mg de ácido adipico
40 mg de L-hidroxipropilcelulosa
40 mg de Croscarmelosa de sodio
20 mg de talco
94.08 mg de gelatina
1.92 mg dióxido de titanio

La cápsula se añadió al medio donante. Tras la descomposición de la formulación, se inició el trasvase del medio donante (velocidad de trasvase: 10 ml/min.) Durante un periodo de tiempo de 120 min. se tomaron sondas del medio de trasvase y se midió fotométricamente a 316 nm la cantidad de fármaco liberado y disuelto.

La cantidad de ingrediente farmacéutico activo (API) que se libera en el medio aceptor a lo largo del tiempo se representa en la figura 6.

Resultados: La transferencia del jugo gástrico artificial se completó después de 12.5 minutos. Al final de la transferencia, el valor de pH del medio aceptor era de 6.4. El fármaco se disolvió completamente en el medio donante y permaneció también completamente disuelto en el medio aceptor durante un periodo de 180 minutos. No se observó ninguna precipitación. Así, se alcanzó una solubilidad de 0.32 mg/ml (200 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo en 625

ml) para la dosis probada de 200 mg. A un valor de pH de 6.5, la solubilidad de saturación del fármaco puro es de sólo 0.18 mg/ml. Por lo tanto, se logró un factor de sobresaturación de 1.8, es decir, la concentración alcanzada en el medio FASSIF después de la transferencia fue notablemente superior a la solubilidad de saturación del fármaco en este medio.

Ejemplo 7: Preparación de una composición farmacéutica en forma de tableta

Para producir una formulación sólida de administración oral, se mezcló 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (7.6%) con L-hidroxipropilmetilcelulosa (18.3%) y croscarmelosa sódica (1.5%). Se mezcla con L-hidroxipropilmetilcelulosa (18.3%), croscarmelosa sódica (1.5%), povidona K25 (8.4%) y celulosa (microcristalina; 36.6%). La mezcla de polvos se granula con etanol (96%). Tras el tamizado en húmedo, los gránulos se secan. A los gránulos se les añade ácido adípico (13.7%), croscarmelosa sódica (12.2%) y dióxido de silicio (1.5%) para obtener la mezcla final, que se comprime en forma de tabletas.

A continuación, la tableta puede recubrirse con una película compuesta por: lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa (E464; también conocida como hipromelosa), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro amarillo (E172) y cera de carnauba (E903).

7.2 Preparación B de una composición farmacéutica en forma de tableta

Para producir una formulación sólida de administración oral, se mezcla el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (22.0%) se mezcla con L-hidroxipropilmetilcelulosa (10.6%), croscarmelosa sódica (11.0%) y manitol (11.0%). La mezcla en polvo se granula con una solución de hidroxipropilcelulosa (1.3%) en etanol (96%). Tras el tamizado en húmedo, los gránulos se secan. El ácido glutárico (39.7%) y el talco (4.4%) se añaden a los gránulos para obtener la mezcla final, que se comprime en forma de tabletas.

A continuación, la tableta puede recubrirse con una película compuesta por: hidroxipropilmetilcelulosa, (E464; también conocida como hipromelosa), dióxido de titanio (E171), macrogol, óxido de hierro rojo (E172) y cera de carnauba (E903).

7.3 Preparación C de una composición farmacéutica en forma de tableta

Para producir una formulación sólida de administración oral se mezcla 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (15.4%) con alcohol polivinílico (58.6%). La mezcla se trata en una extrusora de fusión en caliente para obtener un extruido. El producto se enfría, se muele y se mezcla con croscarmelosa sódica (6.2%), celulosa (microcristalina; 6.2%), ácido glutárico (12.4%), dióxido de silicio (0.6%) y talco (0.6%) para obtener la mezcla final que se comprime para obtener tabletas.

A continuación, la tableta puede recubrirse con una película compuesta por: lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa (E464; también conocida como hipromelosa), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518), óxido de hierro amarillo (E172) y cera de carnauba (E903).

Ejemplo 8: Preparación de gránulos para cápsulas

8.1 Preparación A de gránulos para cápsulas

Se disuelven 24 mg de L-hidroxipropilcelulosa en 22 ml de etanol para obtener el líquido de granulación. Se mezclan 10 mg de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, 3 mg de L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida, 25 mg de croscarmelosa sódica y 25 mg de manitol. El líquido de granulación se añade a la mezcla de polvo, con lo que se forma una masa de gránulos. La masa se tamiza en estado húmedo y luego se seca. Tras el secado, la masa se tamiza de nuevo. Se añaden 18 mg de ácido adípico y 5 mg de talco a los gránulos secos en una mezcladora seca. A continuación, la mezcla de poder se rellena en una cápsula.

8.2 Preparación A de gránulos para cápsulas

La hidroxipropilcelulosa (1.3%) se disuelve en etanol (96%) para dar el líquido de granulación. 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo (22.0%), L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida; 10.6%), croscarmelosa sódica (11.0%) y manitol (11.0%). El líquido de granulación se añade a la mezcla de polvo, con lo que se forma una masa de gránulos. La masa se tamiza en estado húmedo y luego se seca. Tras el secado, la masa se tamiza de nuevo. El ácido adípico (39.7%) y el talco (4.4%) se añaden a los gránulos secos en una mezcladora seca. A continuación, la mezcla de polvos

se introduce en una cápsula.

Ejemplo 9: Proceso de micronización

- 5 El 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo está micronizado, en donde la distribución de tamaño de partícula se define preferentemente por d(0.1) de 0.1 a 5 µm, d(0.5) de 0.3 a 10 µm, d(0.95) de 3 a 25 µm y el intervalo de tamaño de partícula es de 0.1 a 100 µm.

10 Ejemplo 10:

Se investigó la eficacia y la seguridad de un tratamiento de 6 semanas con el compuesto de fórmula (I) en la formulación de cápsula de gelatina dura descrita en el ejemplo 2 en 160 pacientes adultos con enfermedad celíaca (CeD, por sus siglas en inglés). Los pacientes, que estaban en remisión clínica e histológica al inicio del estudio se retaron con 3 gramos diarios de ingesta de gluten y fueron aleatorizados para recibir placebo o una de las 3 dosis del compuesto de fórmula (I), es decir, 10 mg, 50 mg o 100 mg.

20 Cada mañana, después de al menos 6 horas de ayuno, los pacientes tomaban el fármaco del estudio por vía oral, seguido de una galleta que contenía 3 g de gluten 30 minutos después, antes del desayuno. A lo largo de las 6 semanas del estudio, los pacientes debían continuar con su estricta dieta sin gluten.

El objetivo principal del estudio era saber si el compuesto de fórmula (I) podía prevenir los cambios inducidos por el gluten en la morfología de la mucosa intestinal. Un gastroenterólogo experimentado realizó endoscopias antes del inicio (línea de base) y después del final de las 6 semanas de tratamiento. Se tomaron cuatro muestras de biopsia con fórceps endoscópicos, con una toma de biopsia por pasada, de la segunda y tercera parte del duodeno, y se conservaron en contenedores de fijación PAXgene. Los portaobjetos de las biopsias se escanearon como imágenes completas y se midió la altura de las vellosidades (VH) y la profundidad de las criptas (CrD) en las muestras de mucosa. Además, se contó la densidad de linfocitos intraepiteliales CD3+ (IEL), un indicador de inflamación. Los síntomas de la enfermedad celíaca de los pacientes se registraron mediante resultados comunicados por los pacientes (PROs, por sus siglas en inglés "patient-reported outcomes") y se midieron con el Índice de Síntomas Celíacos (CSI, por sus siglas en inglés) (Ref1) y el Cuestionario de la Enfermedad Celíaca (CDQ, por sus siglas en inglés) (Ref2).

Los criterios de valoración de la eficacia relacionados con la histología pudieron evaluarse en 142 pacientes que disponían de suficientes muestras de biopsia tanto al inicio como en la semana 6 (tras la provocación con gluten y el tratamiento del estudio), incluidos 35, 39, 38 y 30 pacientes de los grupos de 10 mg, 50 mg, 100 mg y placebo, respectivamente. La provocación con gluten provocó un deterioro significativo de la morfología de la mucosa en el grupo de placebo, como era de esperar ($P < 0.0001$). Las dosis diarias de 50 mg y 100 mg del compuesto de fórmula (I) evitaron casi por completo el efecto deletéreo del gluten sobre la VH:CrD, sin mostrar reducciones significativas desde el inicio hasta la semana 6 ($P = 0.1098$ y $P = 0.1040$, respectivamente), mientras que la dosis de 10 mg evitó el deterioro de la mucosa en menor grado ($P = 0.0372$). En comparación con el placebo, las 3 dosis de ZED1227 dieron lugar a diferencias estadísticamente significativas en el cambio de VH:CrD con respecto al valor inicial ($P \leq 0.0002$ para todas las comparaciones) (**Figura 7**).

El gluten ingerido provocó un aumento de la densidad de las LIE con respecto al valor inicial, de forma significativa en el grupo de placebo y en los grupos de 10 mg y 50 mg ($P < 0.0001$), pero no en el grupo de 100 mg ($P = 0.3757$). La diferencia entre 100 mg de ZED1227 y el placebo en el cambio de la densidad de la IEL fue estadísticamente significativa ($P = 0.0001$). (**Figura 8**)

La puntuación CSI, que indica un empeoramiento de los síntomas relacionados con la CeD, aumentó desde el inicio hasta la semana 6, durante la prueba del gluten, y luego volvió al inicio en la visita de seguimiento. La comparación con el placebo fue significativa a favor de las dosis de 10 mg y 100 mg de ZED1227 ($P < 0.05$), pero no de la dosis de 50 mg (**Figura 9**).

A pesar del desafío del gluten, las puntuaciones del CDQ aumentaron, lo que indica una mejor calidad de vida, desde el inicio hasta la semana 6 en los grupos de 10 mg, 50 mg y 100 mg, mientras que la puntuación total del CDQ disminuyó en el grupo de placebo. La diferencia fue significativa para las dosis de 10 mg y 100 mg en comparación con el placebo ($P < 0.05$ para ambas) (**Figura 10A**). Del mismo modo, los cambios en la subpuntuación gastrointestinal del CDQ desde el inicio hasta la semana 6 favorecieron a ZED1227, alcanzando significación para las dosis de 10 mg y 100 mg en comparación con el placebo ($P < 0.05$ para ambas) (**Figura 10B**).

El perfil de seguridad, es decir, la frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos, del compuesto de fórmula (I) en la formulación de cápsula de gelatina dura descrita en el ejemplo 2 fue comparable al placebo.

En conclusión, el compuesto de fórmula (I) en la formulación de cápsula de gelatina dura descrita en el ejemplo 2 previno eficazmente la lesión de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad celíaca desafiados con una dosis

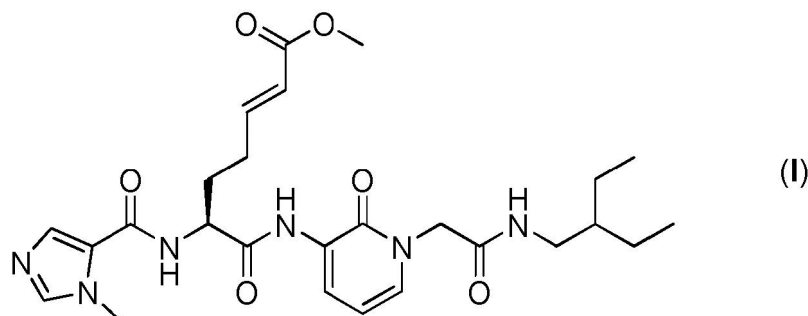
moderada de gluten diaria. Además, los síntomas inducidos por el gluten y la calidad de vida mejoraron significativamente.

Referencias:

- 5 Ref. 1 Leffler DA, Dennis M, Edwards George J, et al. A validated disease-specific symptom index for adults with celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7:1328-34.
- 10 Ref. 2 Häuser W, Gold J, Stallmach A, Caspary WF, Stein J. Desarrollo y validación del Cuestionario de la Enfermedad Celíaca (CDQ), una medida de calidad de vida relacionada con la salud específica para pacientes adultos con enfermedad celíaca. *Journal of clinical gastroenterology* 2007;41:157-66.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sistémica caracterizada porque contiene 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo de la fórmula (I)



o un enantiómero, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad celíaca, en donde la formulación sistémica comprende al menos un acidulante.

2. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación sistémica es una formulación oral, especialmente una formulación oral sólida.

3. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la formulación sistémica comprende además al menos un aglutinante y/o al menos un inhibidor de precipitación polimérica.

4. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 3, en donde el acidulante se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácidos di-carboxílicos orgánicos tal como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido adípico, el ácido glutámico y los ácidos tri-carboxílicos orgánicos, el ácido cítrico y el citrato hidrógeno de sodio.

5. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 3, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en azúcar, sacarosa, polisacáridos, goma xantana, goma guar, carragenina, almidones derivados del trigo, maíz, arroz y patatas, almidón preaglutinado (modificado) derivado del trigo, maíz, arroz y patatas, glicolato sódico de almidón, gomas naturales, goma de acacia, gelatina, tragacanto, derivados de algas marinas, ácido alginico, alginato de sodio, alginato cálcico de amonio, celulosa, derivados de la celulosa, hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, povidona K25.

6. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 3, en donde el acidulante es ácido adípico y el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

7. La formulación sistémica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo está en forma de partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por $d(0.95) \leq 25 \mu\text{m}$.

8. La formulación sistémica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación sistémica comprende de 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, de 1 % en peso a 75 % en peso de un acidulante, de 0.1 % en peso a 40 % en peso de un inhibidor de precipitación polimérica, de 0 % en peso a 30 % en peso de un aglutinante, de 0.1 % en peso a 35 % en peso de un desintegrante y de 0.1 % en peso a 10 % en peso de un lubricante/deslizante.

9. La formulación sistémica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la formulación sistémica comprende de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico.

10. La formulación sistémica para usarse de conformidad con las reivindicaciones 8 ó 9, en donde el inhibidor de precipitación polimérica es alcohol polivinílico, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de L-hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

11. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 9, en donde la formulación sistémica

comprende de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, y/o de 3.5 % en peso a 30.5 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa o una combinación de L-hidroxiopropilcelulosa y/o hidroxiopropilcelulosa.

- 5 12. La formulación sistémica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación sistémica comprende de 0.1 % en peso a 80 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, de 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, de 0 % en peso a 30 % en peso de manitol, de 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio y de 1 % en peso a 9 % en peso de talco o dióxido de silicio.
- 10 13. La formulación sistémica para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la formulación sistémica es una tableta, una tableta recubierta, una cápsula, un polvo o un gránulo.
- 15 14. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 13, en donde la formulación sistémica es una cápsula que comprende de 2.5 % en peso a 30.5 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, de 4.5 % en peso a 55 % en peso de ácido adípico, de 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, de 2 % en peso a 35 % en peso de croscarmelosa de sodio y de 1 % en peso a 9 % en peso de talco.
- 20 15. La formulación sistémica para usarse de conformidad con la reivindicación 13, en donde la formulación sistémica es una tableta que comprende de 0.1 % en peso a 30 % en peso de 7-(1-(2-(2-etilbutilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-6-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)-7-oxohept-2-enoato de (S,E)-metilo, de 35 % en peso a 50 % en peso de celulosa microcristalina, de 5 % en peso a 50 % en peso de ácido adípico, de 3.5 % en peso a 30 % en peso de L-hidroxiopropilcelulosa, de 0.01 % en peso a 30 % en peso de manitol, de 3.7 % en peso a 15 % en peso de croscarmelosa sódica y de 0.5 % en peso a 4.00 % en peso de dióxido de silicio.
- 25

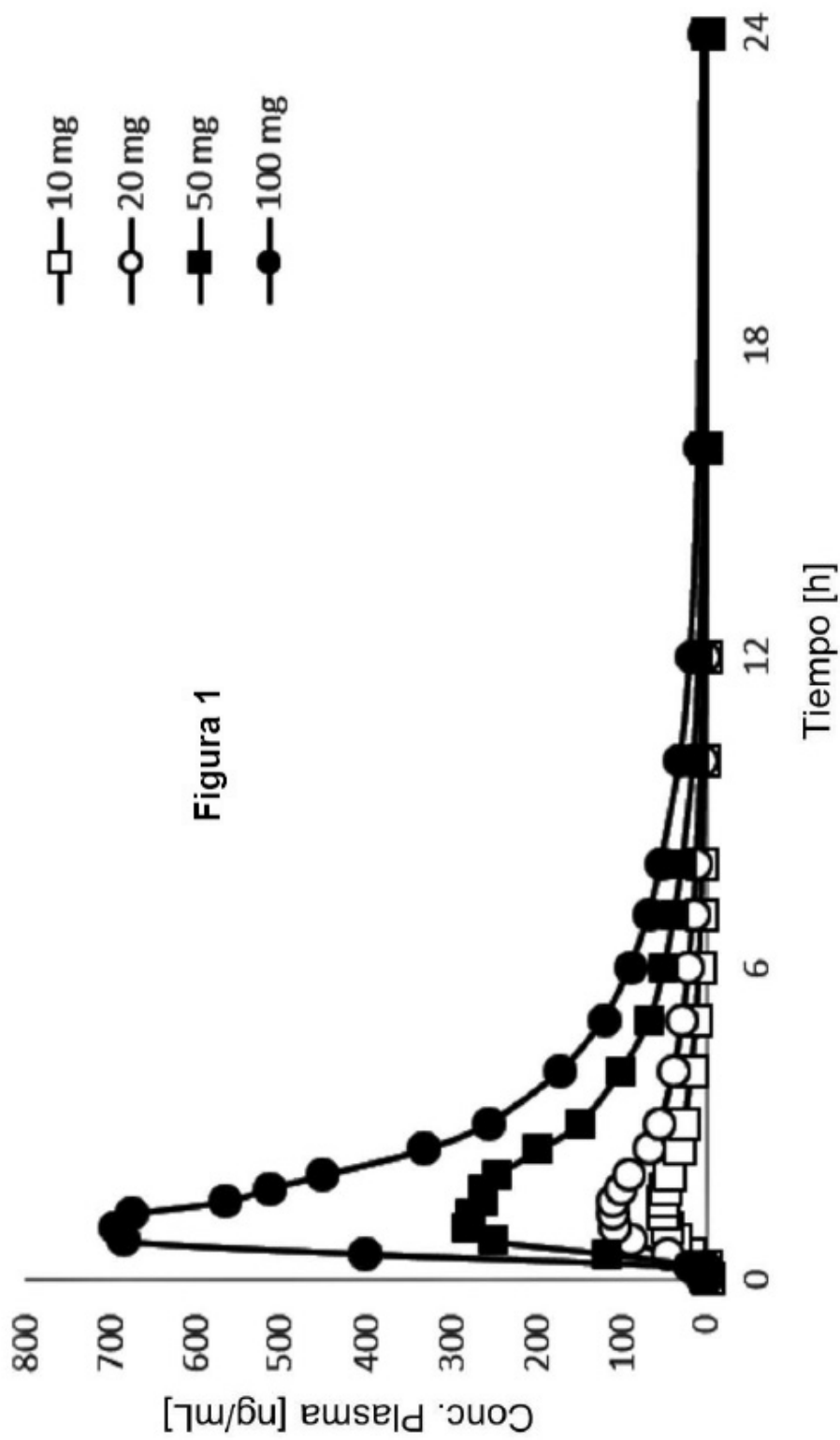
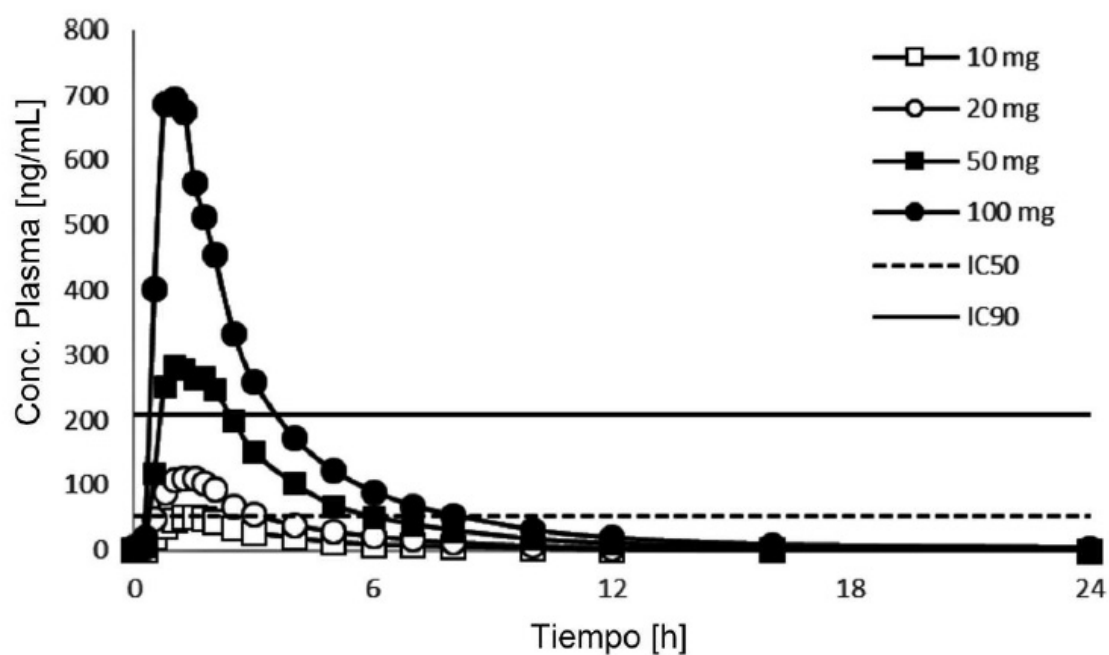


Figura 2



Datos clínicos de farmacocinética (CEC-2/BIO)		$C_{max} / IC_{(10-90)}$		
Nivel de fármaco	C_{max} ($\equiv$ conc. de fármaco en el sitio de acción (diana))	IC ₁₀ (8.5 ng/mL)	IC ₅₀ (54.3 ng/mL)	IC ₉₀ (208.1 ng/mL)
10 mg	59.8 ng/mL	7.0	1.1	0.3
20 mg	127.0 ng/mL	14.9	2.3	0.6
50 mg	375.0 ng/mL	44.1	6.9	1.8
100 mg	840.0 ng/mL	98.8	15.5	4.0

Figura 3

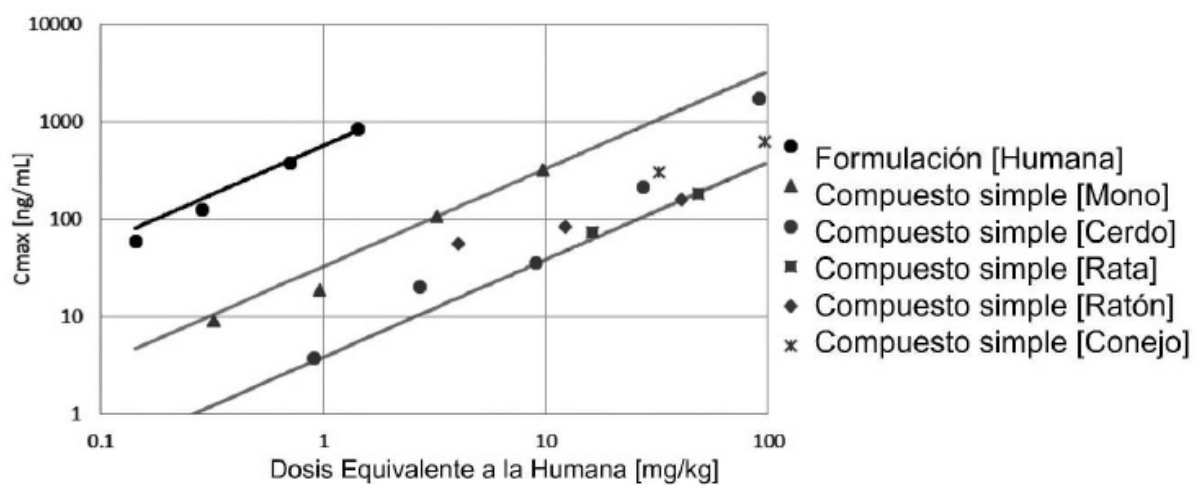


Figura 4

Solubilidad de saturación del ingrediente activo de fórmula (I) a 20° C

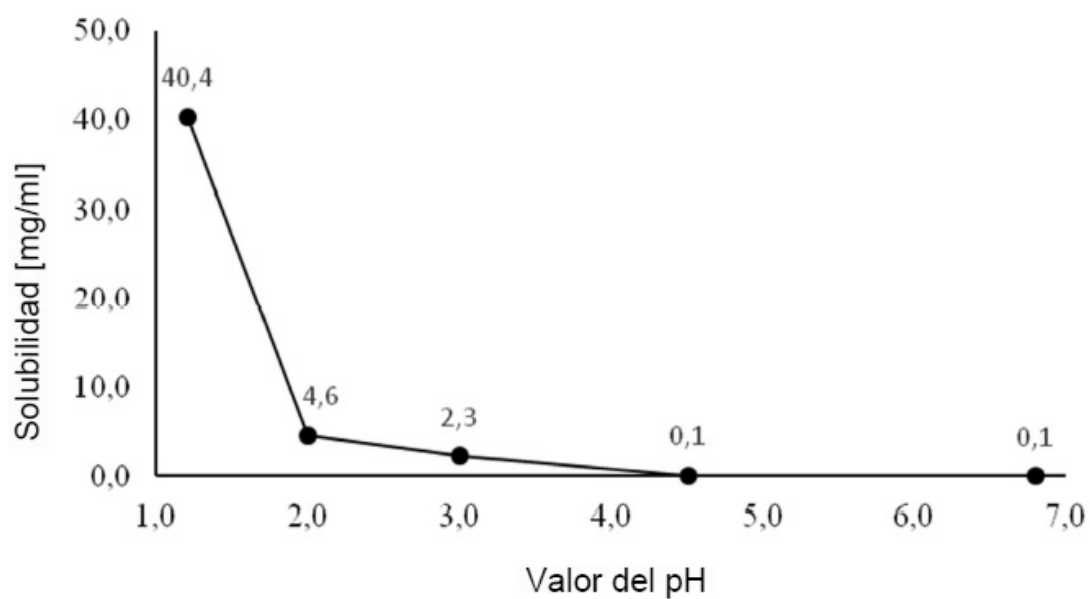


Figura 5

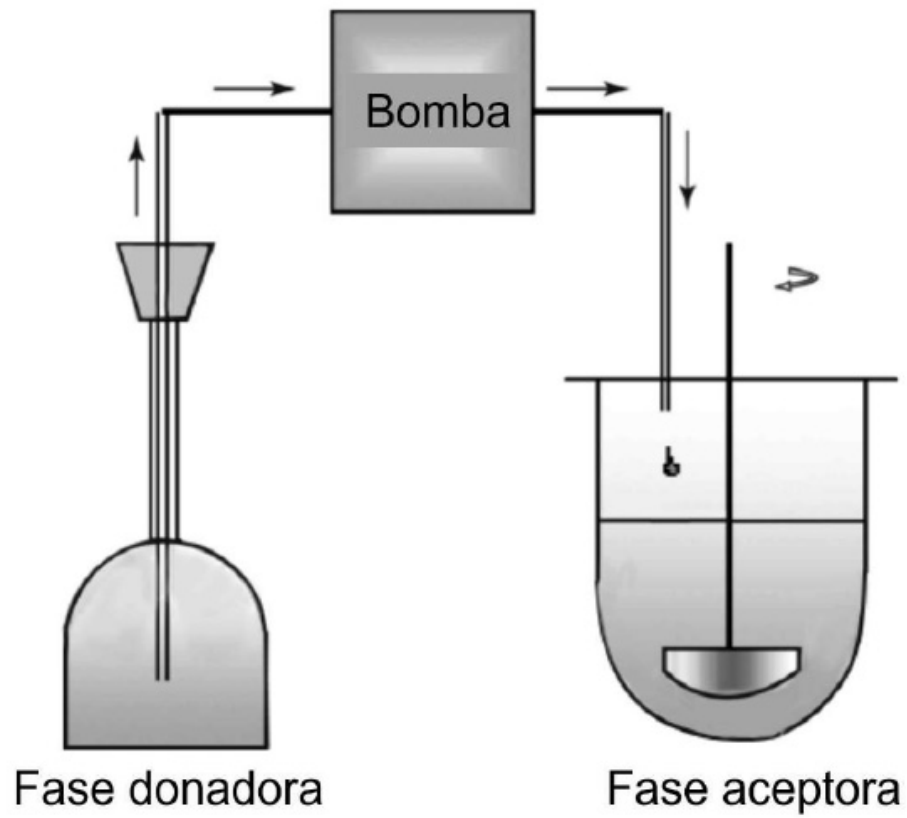


Figura 6

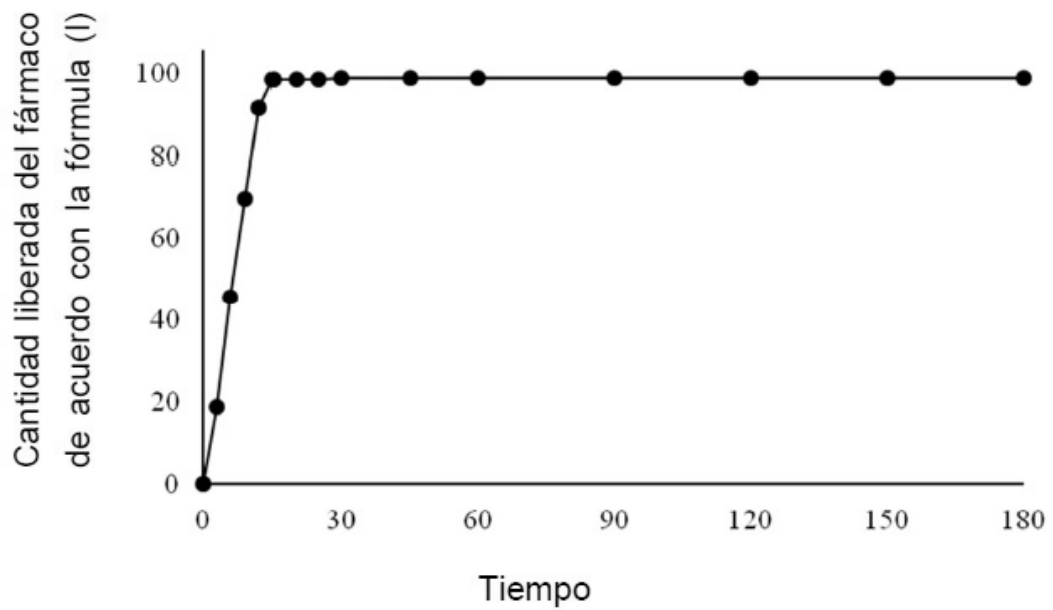


Figura 7

Relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas de cada paciente (VH:CrD)

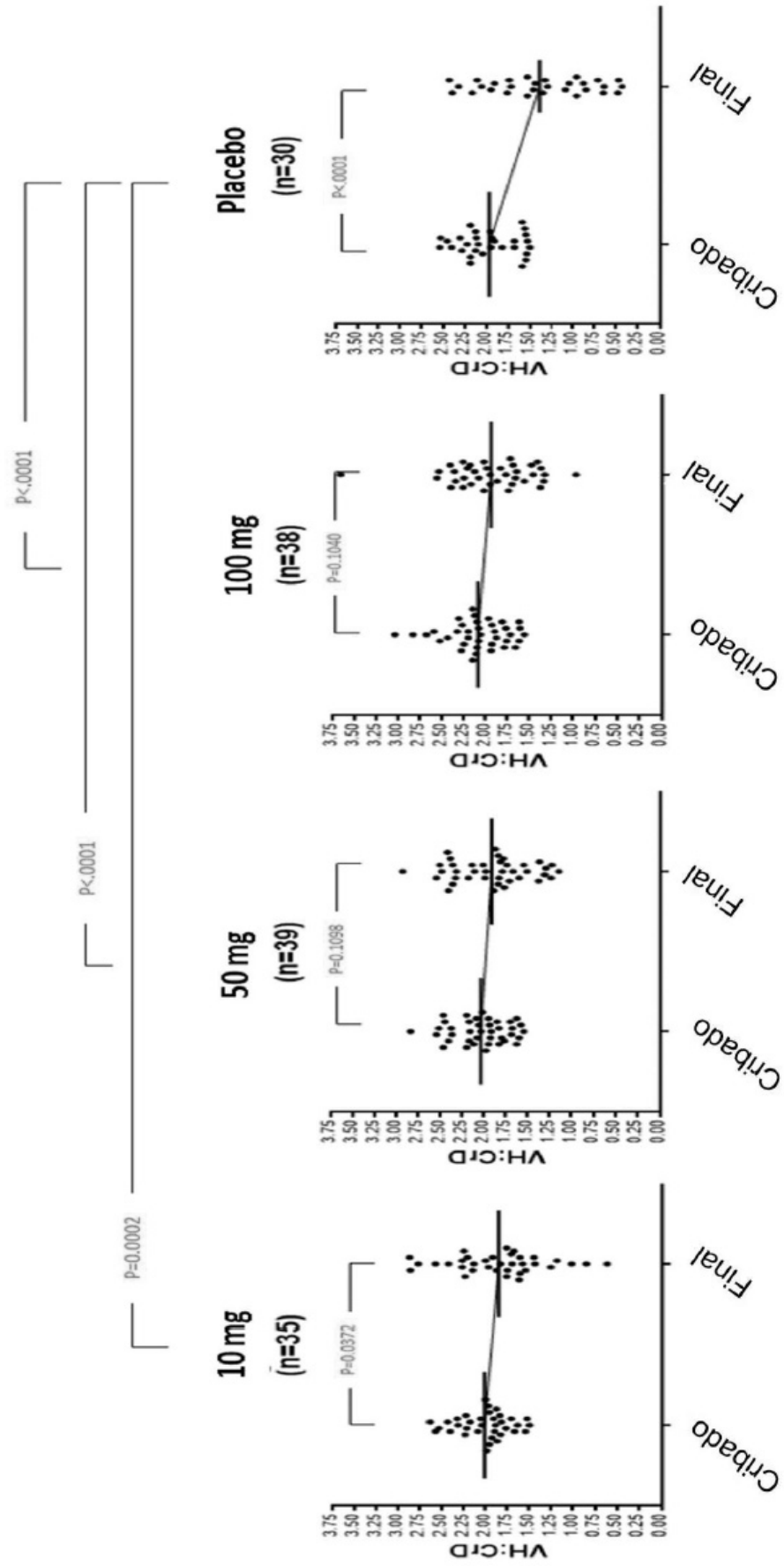


Figura 8
Densidad de linfocitos intraepiteliales (LIE) de cada paciente

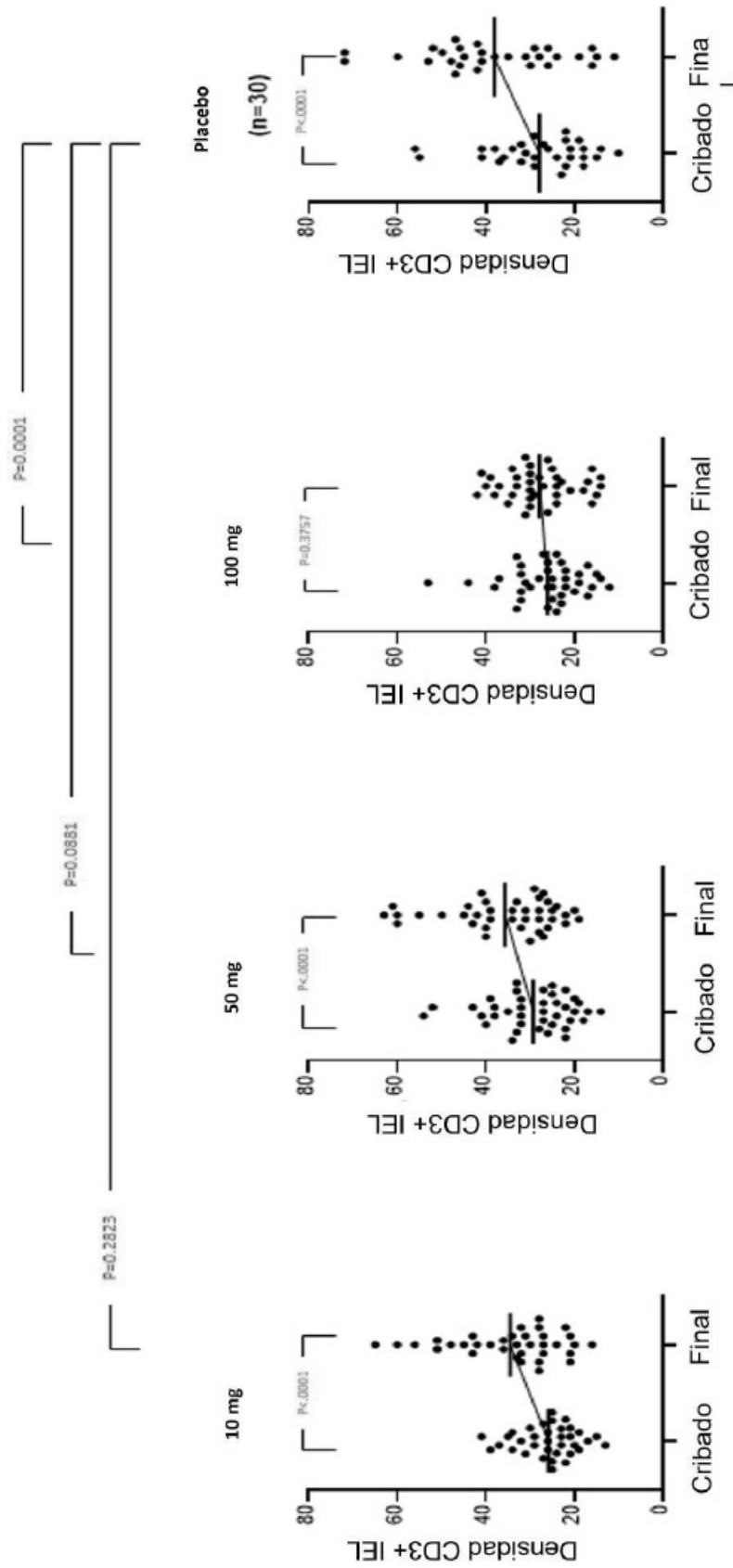


Figura 9

Puntuación de los síntomas de la enfermedad celíaca (cambio respecto al inicio o línea base)

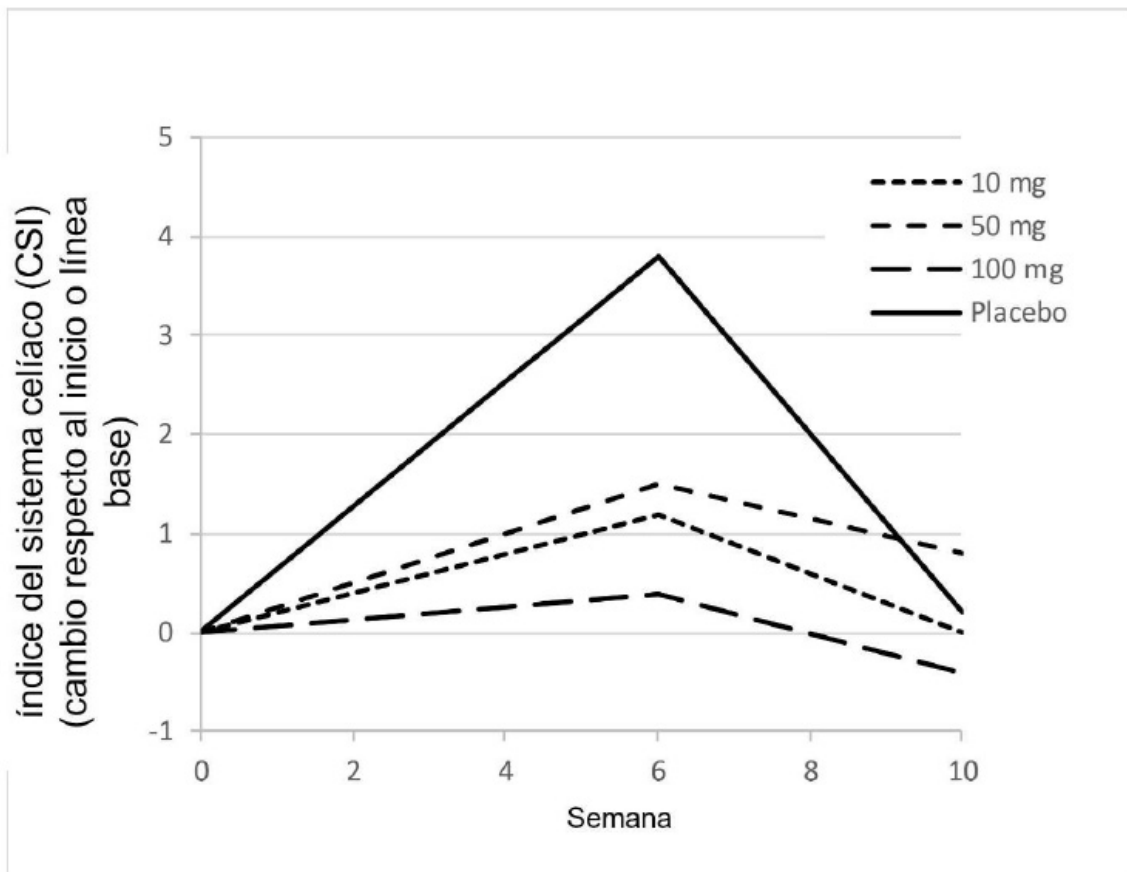


Figura 10

Puntuación del Cuestionario de la Enfermedad Celíaca (cambio respecto al inicio o línea base)

A.

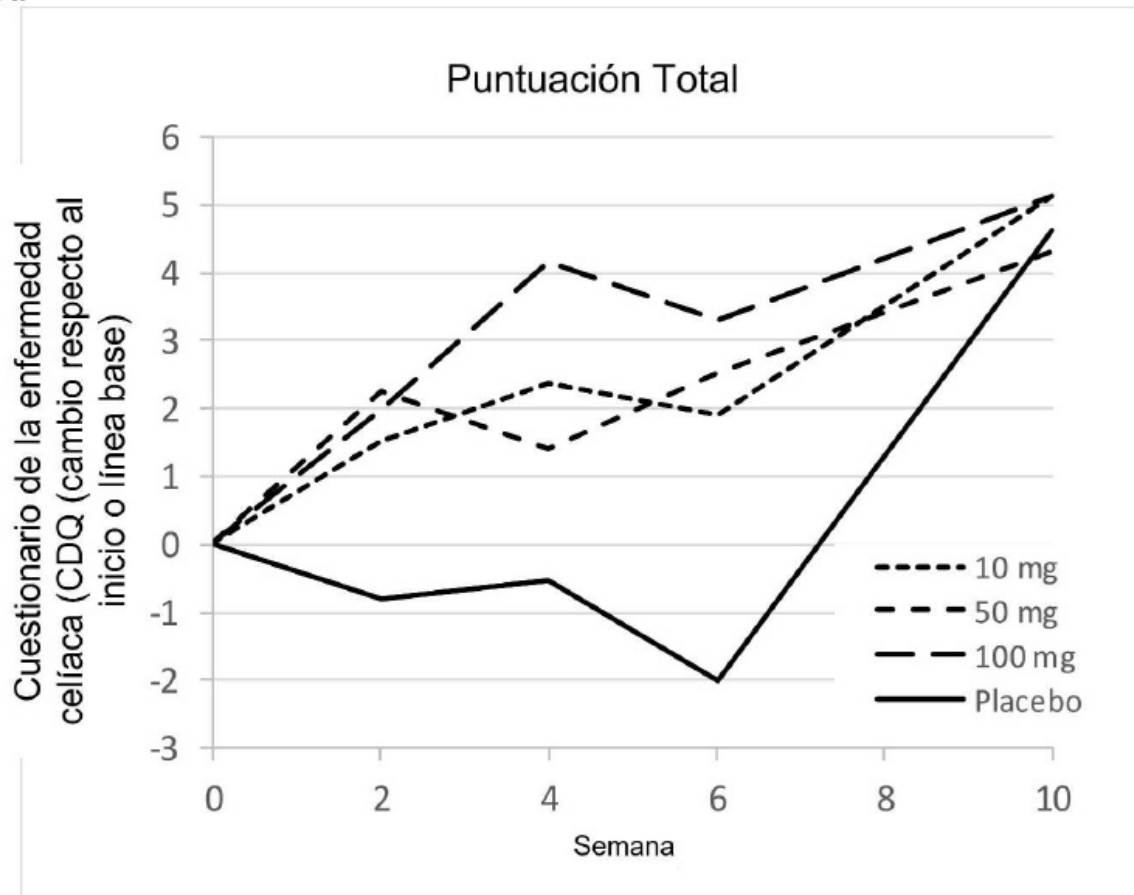


Figura 10. Continuación

B.

