

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 958**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2018** **PCT/US2018/048346**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019** **WO19108285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2018** **E 18882526 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 3716948**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas analgésicas novedosas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

30.11.2017 US 201762592601 P

25.04.2018 US 201815962200

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.05.2024

73 Titular/es:

CYTOGEL PHARMA, LLC (100.0%)

3 Thorndal Circle

Darien, CT 06820, US

72 Inventor/es:

MAIONE, THEODORE, E. y

MAGLARIS, CONSTANTINE, BASIL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 969 958 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

Formulaciones farmacéuticas analgésicas novedosas y usos de las mismas

5 **Lista de secuencias**

El listado de secuencias de esta solicitud está etiquetado como "SeqList-02Apr18-ST25.txt", que se creó el 2 de abril, 2018, y tiene 8 KB.

10 **Antecedentes de la invención**

La función principal de los opiáceos es su papel en el alivio del dolor. Otras áreas donde los opiáceos son muy adecuados para su uso son afecciones relacionadas con trastornos gastrointestinales, esquizofrenia, obesidad, tensión arterial, convulsiones y epilepsia.

Se han encontrado tres receptores de opiáceos diferentes: delta (δ), kappa (κ) y mu (μ). Se ha encontrado que el péptido de endomorfina-1 (EM-1) y sus análogos presentan actividad similar a los opiáceos al unirse al receptor de opiáceos μ .

La activación del receptor μ se encuentra entre los medios más eficaces para aliviar una amplia gama de afecciones de dolor. La eficacia única de los agonistas μ puede atribuirse a varios factores, incluyendo su presencia en numerosas regiones del sistema nervioso que regulan el procesamiento del dolor y la activación de múltiples mecanismos que limitan la transmisión del dolor (por ejemplo, inhibiendo la liberación de transmisores excitadores del sistema nervioso periférico y disminuyendo la excitabilidad celular en el sistema nervioso central).

Las limitaciones en el uso de opioides resultan de efectos secundarios negativos, incluida la predisposición a la drogadicción, depresión respiratoria y deterioro cognitivo y motor. Los principales esfuerzos para desarrollar compuestos que mantengan las propiedades analgésicas al tiempo que reduzcan los efectos secundarios negativos han tenido un éxito limitado. Esto es evidente a partir de la actual epidemia de adicción a medicamentos con receta.

Más de 100 millones de pacientes anualmente en los Estados Unidos experimentan dolor agudo o crónico y con frecuencia no logran un alivio adecuado de los fármacos existentes debido a la eficacia limitada y/o efectos secundarios excesivos.

Debido a que la morfina y otros compuestos con utilidad clínica actúan principalmente en el receptor μ , las composiciones farmacéuticas que tienen péptidos con alta afinidad y selectividad para este sitio son de considerable importancia. Por lo tanto, sería deseable tener formulaciones farmacéuticas para administrar estos compuestos.

Se han descrito péptidos endógenos naturales de cerebro bovino y humano que son altamente selectivos para el receptor de opioides μ en relación con el receptor delta o kappa (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.303.578). Estos péptidos son analgésicos potentes y han demostrado ser prometedores para reducir la predisposición a la drogadicción y la depresión respiratoria.

Ding *et al.*, Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 113, n.º 37, 2016, se refieren a un análogo de orvinol, BU08028, como analgésico opioide. Khroyan *et al.*, Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, vol. 336, n.º 3, 2011, páginas 952-961, se refieren al perfil *in vitro* y a los efectos conductuales *in vivo* del ligando opioide (2S)-2-[(5R,6R,7R,14S)-N-ciclopropilmetil-4,5-epoxi-6,14-etano-3-hidroxi-6-metoximorfinan-7-il]-3,3-dimetilpentan-2-ol (BU08028). Huang *et al.*, Brain Research, vol. 1184, 2007, páginas 46-56, se refieren al efecto de un tratamiento con agonistas sobre la asociación de receptores de opioides μ con balsas lipídicas. El documento US 5 885 958 A se refiere a péptidos y análogos lineales y cíclicos de los mismos que se unen al receptor de opiáceos μ . El documento US 6 740 639 B1 se refiere a un complejo de inclusión, que consiste esencialmente en un péptido opioide de L-tirosil-D-alanil-glicil-N-metilfenilalanilglicil-isopropilamida y un derivado de ciclodextrina. El documento US 2016/264625 A1 se refiere a sales de péptidos de receptor de opiáceos μ . El documento EP 1174152 A1 se refiere a un complejo de inclusión de péptidos opioides. El documento US 2012/322740 A1 se refiere a agonistas de péptidos cíclicos que se unen al receptor de opioides μ .

También se han descritos análogos de tetrapéptidos que contienen D-aminoácidos ciclados de las endomorfina (patente estadounidense n.º 5.885.958). Aunque estos resultados son prometedores, se necesita el desarrollo de formulaciones farmacéuticamente aceptables mejoradas.

Algunas formulaciones de opioides disponibles actualmente están demasiado diluidas para satisfacer las necesidades de los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo o grandes dosis de fármaco para controlar el dolor. Por ejemplo, el citrato de sufentanilo está actualmente disponible en una disolución acuosa a una concentración de 50 $\mu\text{g/ml}$; morfina a 1 $\mu\text{g/ml}$; sulfato de morfina a 20 $\mu\text{g/ml}$; citrato de fentanilo a 20 $\mu\text{g/ml}$ y alfentanilo a 500 $\mu\text{g/ml}$. La simple adición de más fármaco a formulaciones acuosas convencionales no es una opción viable para crear

formulaciones más concentradas ya que el compuesto opioide, especialmente aquellos que son lipófilos tales como fentanilo y sus congéneres, puede precipitar de la disolución, lo que conduce a, por ejemplo, tasas de administración inconsistentes, reducción de la absorción del fármaco, respuesta tisular reducida y obstrucción del dispositivo de administración de fármacos u otros puntos a lo largo de la vía de infusión.

La presente invención aborda esta necesidad proporcionando formulaciones de péptidos nuevas y ventajosas que tienen una solubilidad mejorada y otras propiedades.

Breve resumen de la invención

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona composiciones para aliviar el dolor. Específicamente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de péptidos, y/o sus sales, que tienen actividad ventajosa de unión al receptor de opioides μ .

El péptido es SEQ ID NO: 13: H-Tyr¹-ciclo-(D-Lys²-Trp³-Phe⁴), es decir, aminoácidos: tirosina, lisina, triptófano y fenilalanina.

En realizaciones preferidas, la composición es una formulación acuosa preparada mezclando una sal del péptido con una ciclodextrina.

La ciclodextrina es 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina. La composición comprende una ciclodextrina que es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.

En otras realizaciones, el péptido puede formularse con, por ejemplo, propilenglicol, Cremophor, polietilenglicol y/o polisorbato.

La sal de SEQ ID NO: 13 puede ser, por ejemplo, sal de clorhidrato, maleato, acetato, tartrato o aspartato. El péptido también puede estar presente como una base libre.

En una realización específica, la formulación contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) al 20 % (p/v), HCl aproximadamente 0,01 N y SEQ ID NO: 13 6 mg/ml, a un pH final de 4,75 - 5,25.

La formulación es una disolución.

Las formulaciones de la presente invención también pueden usarse con péptidos distintos de SEQ ID NO: 13 que tienen actividad de unión al receptor de opioides μ . Estos péptidos pueden ser, por ejemplo, cualquiera de SEQ ID NO: 1 a 26. El péptido opioide también puede ser cualquiera de los divulgados en las solicitudes de patente estadounidenses n.ºs 2012/0322740 A1, US 2013/0178427 A1, US 2015/0315238 A1, US 2016/0009764 A1, US 2016/0176930 A1 o US 2016/0264625 A1.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene una afección que responde a una entidad que se une al receptor de opioides μ . Tal método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. Las referencias a los métodos de tratamiento deben interpretarse como referencias a las composiciones de la presente invención para su uso en esos métodos.

Pueden realizarse aspectos particulares de este método con el fin de proporcionar al menos un efecto seleccionado de (i) analgesia (alivio del dolor), (ii) alivio de un trastorno gastrointestinal tal como diarrea, (iii) terapia para una drogodependencia de opioides, (iv) dolor neuropático y (v) tratamiento de cualquier afección para la que esté indicado un opioide.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar el dolor agudo o crónico. Los usos para las composiciones también incluyen, pero no se limitan a, uso como agentes antimigrañosos, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores y/o agentes antiartríticos.

Ciertos aspectos de los métodos de la presente divulgación, tales como el tratamiento del dolor o la drogodependencia de opioides, se refieren a pacientes que tienen antecedentes de drogadicción con opioides.

En ciertos aspectos de los presentes métodos, la composición de la presente invención se administra por vía parenteral. La administración puede realizarse mediante, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. En otras realizaciones, la composición se administra por vía oral.

Breve descripción de las secuencias

SEQ ID NO: 1 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 2 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 3 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 4 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 5 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 6 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 7 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 8 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 9 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 10 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 11 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NO: 12 es un péptido útil de acuerdo con la presente invención.

SEQ ID NOS: 13-26 son péptidos adicionales útiles de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona composiciones para aliviar el dolor. Específicamente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de péptidos, y/o sus sales, que tienen actividad ventajosa de unión al receptor de opioides μ . Ventajosamente, la concentración del péptido en la formulación de la presente invención puede ser igual o superior a 4, 5, 6, 7, 8, 9 o incluso 10 mg/ml. En realizaciones preferidas, la formulación es una disolución.

El péptido es SEQ ID NO: 13: H-Tyr¹-ciclo-(D-Lys²-Trp³-Phe⁴), es decir, aminoácidos: tirosina, lisina, triptófano y fenilalanina.

La composición es una formulación acuosa del péptido con una ciclodextrina.

La ciclodextrina es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. La concentración de ciclodextrina es del 15 % al 25 %.

La composición puede formarse, por ejemplo, combinando una sal del péptido con la ciclodextrina en una disolución acuosa.

La sal del péptido puede ser, por ejemplo, sal de clorhidrato, maleato, acetato, tartrato o aspartato. El péptido también puede estar presente como la base libre.

En una realización específica, la formulación contiene hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) al 20 % (p/v), HCl aproximadamente 0,01 N y SEQ ID NO: 13 6 mg/ml, a un pH final 4,75 - 5,25.

En otras realizaciones, el péptido puede formularse con, por ejemplo, propilenglicol, Cremophor, polietilenglicol y/o polisorbato.

La formulación es una disolución.

Las formulaciones de la presente invención también pueden usarse con péptidos opioides distintos de SEQ ID NO: 13. Estos péptidos opioides pueden ser, por ejemplo, cualquiera de SEQ ID NO: 1 a 26. El péptido opioide también puede ser cualquiera de los divulgados en las solicitudes de patente estadounidense n.ºs 2012/0322740 A1, US 2013/0178427 A1, US 2015/0315238 A1, US 2016/0009764 A1, US 2016/0176930 A1 o US 2016/0264625 A1.

Los péptidos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos que tienen la fórmula general Tyr-X₁-X₂-X₃ en donde X₁ es Pro, D-Lys o D-Orn; X₂ es Trp, Phe o N-alquil-Phe en donde el alquilo contiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y X₃ es Phe, Phe-NH₂, D-Phe, D-Phe-NH₂ o p-Y-Phe en donde Y es NO₂, F, Cl o Br. Algunos péptidos específicos de la divulgación son:

H-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

H-Tyr-Pro-Trp-Phe-OH (SEQ ID NO: 3)

5 H-Tyr-Pro-Phe-Phe-OH (SEQ ID NO: 4)

H-Tyr-Pro-Trp-D-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 5)

H-Tyr-Pro-Phe-D-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 6)

10 H-Tyr-Pro-Trp-pNO₂-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 7)

H-Tyr-Pro-Phe-pNO₂-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 8)

15 H-Tyr-Pro-N-Me-Phe-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 9)

H-Tyr-Pro-N-Et-Phe-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 10)

H-Tyr-Pro-N-Me-Phe-D-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 11)

20 H-Tyr-Pro-N-Et-Phe-D-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 12)

H-Tyr-c-[D-Lys-Trp-Phe] (SEQ ID NO: 13)

25 H-Tyr-c-[D-Lys-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 14)

H-Tyr-c-[D-Orn-Trp-Phe] (SEQ ID NO: 15)

H-Tyr-c-[D-Orn-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 16)

30 H-Tyr-c-[D-Lys-Trp-pNO₂-Phe] (SEQ ID NO: 17)

H-Tyr-c-[D-Lys-Phe-pNO₂-Phe] (SEQ ID NO: 18)

35 H-Tyr-c-[D-Orn-Trp-pNO₂-Phe] (SEQ ID NO: 19)

H-Tyr-c-[D-Orn-Phe-pNO₂-Phe] (SEQ ID NO: 20)

H-Tyr-c-[D-Lys-N-Me-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 21)

40 H-Tyr-c-[D-Orn-N-Me-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 22)

H-Tyr-c-[D-Lys-N-Et-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 23)

45 H-Tyr-c-[D-Orn-N-Et-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 24)

H-Tyr-c-[D-Lys-N-Me-Phe-D-Phe] (SEQ ID NO: 25)

H-Tyr-c-[D-Lys-N-Et-Phe-D-Phe] (SEQ ID NO: 26)

50 Los últimos catorce péptidos enumerados son péptidos cíclicos cuyas secuencias primarias de aminoácidos lineales se dan en SEQ ID NO: 13 a SEQ ID NO: 26. En este contexto, los solicitantes se refieren a la patente estadounidense n.º 6.303.578.

55 Otro aspecto de la invención se refiere a las composiciones descritas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene una afección que responde a una entidad que se une al receptor de opioides μ . Tal método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a las composiciones de la presente invención para su uso en esos métodos.

60 Pueden seguirse aspectos particulares de este método con el fin de proporcionar al menos un efecto seleccionado de (i) analgesia (alivio del dolor), (ii) alivio de un trastorno gastrointestinal tal como diarrea, (iii) terapia para una drogodependencia de opioides, (iv) dolor neuropático y (v) tratamiento de cualquier afección para la que esté indicado un opioide.

65 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar el dolor

agudo o crónico. Los usos para las composiciones también incluyen, pero no se limitan a, uso como agentes antimigrañosos, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores y/o agentes antiartríticos.

Ciertos aspectos de los métodos de la presente divulgación, tal como el tratamiento del dolor o la drogodependencia de opioides, se refieren a pacientes que tienen antecedentes de drogadicción con opioides.

En ciertos aspectos de los presentes métodos, la composición de la presente invención se administra por vía parenteral. La administración puede realizarse mediante, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. En otras realizaciones, la composición se administra por vía oral.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en cualquier forma de dosificación adecuada, tal como, por ejemplo, una forma de dosificación líquida, en gel, sólida, en crema o en pasta. En una realización, las composiciones pueden adaptarse para proporcionar una liberación sostenida del péptido.

Las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, aquellas formas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica, (incluida bucal y sublingual), transdérmica, vaginal, parenteral (incluida intramuscular, subcutánea e intravenosa), espinal (epidural, intratecal) y central (intracerebroventricular). Las composiciones, cuando sea apropiado, pueden proporcionarse convenientemente en unidades de dosificación diferenciadas.

Definiciones seleccionadas

“Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que se enumera en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la divulgación que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas, pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la divulgación. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y, por lo demás, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de otro modo como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

“Sujeto” incluye seres humanos. Los términos “ser humano”, “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en el presente documento.

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aun otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambos. En aun otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, los términos “reducir”, “inhibir”, “bloquear”, “prevenir”, “aliviar” o “mitigar” cuando se refieren a un compuesto (por ejemplo, un péptido), significan que el compuesto reduce la aparición,

gravedad, tamaño, volumen o síntomas asociados de una afección, evento o actividad en al menos aproximadamente el 7,5 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, 17,5 %, 20 %, 22,5 %, 25 %, 27,5 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % o 100% en comparación con cómo existiría normalmente la afección, el evento o la actividad sin la aplicación del compuesto o una composición que comprende el compuesto. Los términos “aumentar”, “elevar”, “potenciar”, “regular por incremento”, “mejorar” o “activar” cuando se refieren a un compuesto significan que el compuesto aumenta la aparición o actividad de una afección, evento o actividad en al menos aproximadamente el 7,5 %, 10 %, 12,5 %, 15 %, 17,5 %, 20 %, 22,5 %, 25 %, 27,5 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 750 % o 1000 % en comparación con cómo existiría normalmente la afección, el evento o la actividad sin la aplicación del compuesto o una composición que comprende el compuesto.

El término “modular” incluye “reducir”, “inhibir”, “bloquear”, “prevenir”, “aliviar”, “mitigar”, “aumentar”, “elevar”, “potenciar”, “regular por incremento”, “mejorar” y “activar”.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la divulgación, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la divulgación a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada.

Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente divulgación pueden determinarse mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de la dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o la vía de administración o suministro de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico encargado. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

“Compuestos de la presente divulgación” y expresiones equivalentes pretenden abarcar los compuestos ejemplificados como se describe en el presente documento, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permita.

Tales compuestos pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto que necesita tratamiento, por ejemplo, un mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden formularse para administración, por vía oral, nasal, intraperitoneal o parenteral, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea, o mediante inyección en el tejido.

Vías de administración y formas de dosificación

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Pueden prepararse disoluciones de los compuestos en agua, opcionalmente mezclados con un tensioactivo no tóxico. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden los compuestos que están adaptados para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsulados en liposomas. Preferiblemente, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse mediante, por ejemplo, la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan disoluciones inyectables estériles incorporando los compuestos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado como se describe en el presente documento con diversos de los otros componentes enumerados en el presente documento, según sea necesario, preferiblemente seguido de esterilización por filtración. En el caso de

polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y de secado por congelación, que producen un polvo del principio activo más cualquier componente adicional deseado presente en las disoluciones previamente esterilizadas por filtración.

5 Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente.

10 Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 % de un compuesto de la presente divulgación. El porcentaje del compuesto de la divulgación presente en tales composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad del compuesto en tales composiciones terapéuticamente
15 útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener uno o más de los siguientes: pueden añadirse aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes
20 tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza.

25 Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol.

Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar, y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o
30 fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizantes tales como aroma de cereza o naranja.

Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.
35

Además, los compuestos pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporarse en cápsulas de liberación prolongada, comprimidos de liberación prolongada, píldoras de liberación prolongada y polímeros o nanopartículas de liberación prolongada.

40 Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica de los péptidos a la epidermis (superficies mucosas o cutáneas) pueden formularse como pomadas, cremas, lociones, geles o como un parche transdérmico. Tales parches transdérmicos pueden contener potenciadores de la penetración tales como linalool, carvacrol, timol, citral, mentol, t-anetol, y similares. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, incluir una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes, agentes gelificantes, colorantes, y similares adecuados. Las lociones y cremas pueden incluir
45 una base acuosa u oleosa y normalmente también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, y similares. Los geles incluyen preferiblemente una base de portador acuoso e incluyen un agente gelificante tal como polímero de poli(ácido acrílico) reticulado, un polisacárido derivatizado (por ejemplo, carboximetilcelulosa), y similares.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca (por ejemplo, administración bucal o sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden la composición en una base aromatizada, tal como sacarosa, goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden la composición en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado. Las composiciones farmacéuticas para administración tópica en la boca pueden incluir agentes
55 potenciadores de la penetración, si se desea.

Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, y similares. Otros portadores sólidos incluyen nanopartículas o micropartículas poliméricas no tóxicas. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles, o combinaciones de agua/alcohol/glicol, en las que
60 los compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

65 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos

grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas extensibles, geles, pomadas, jabones, y similares, para su aplicación directamente en la piel del usuario.

En la técnica se conocen ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos a la piel; por ejemplo, véanse Jacquet *et al.* (patente estadounidense n.º 4.608.392), Geria (patente estadounidense n.º 4.992.478), Smith *et al.* (patente estadounidense n.º 4.559.157) y Wortzman (patente estadounidense n.º 4.820.508).

La concentración de los compuestos terapéuticos de la divulgación en tales formulaciones puede variar ampliamente dependiendo de la naturaleza de la formulación y la vía de administración prevista. Por ejemplo, la concentración de los compuestos en una composición líquida, tal como una loción, puede ser preferiblemente de aproximadamente el 0,1-25 % en peso o, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,5-10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo puede ser preferiblemente de aproximadamente el 0,1-5 % en peso o, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,5-2,5 % en peso.

Pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas para administración o inyección espinal en líquido amniótico en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis, y pueden incluir un conservante añadido. Las composiciones para administración parenteral pueden ser suspensiones, disoluciones o emulsiones, y pueden contener excipientes tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y agentes dispersantes.

Una composición farmacéutica adecuada para administración rectal comprende un péptido de la presente divulgación en combinación con un portador o vehículo sólido o semisólido (por ejemplo, crema o pasta). Por ejemplo, tales composiciones rectales pueden proporcionarse como supositorios de dosis unitarias. Los portadores o vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica.

Según una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen un péptido de la divulgación en combinación con portadores como se conocen en la técnica. Alternativamente, las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden administrarse en una forma de dosificación líquida o sólida.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas adecuadas para administración intranasal. Tales composiciones intranasales comprenden un péptido de la divulgación en un vehículo y un dispositivo de administración adecuado para administrar una pulverización líquida, polvo dispersable o gotas. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Las pulverizaciones líquidas se administran convenientemente a partir de un envase presurizado, un insuflador, un nebulizador u otros medios convenientes para administrar un aerosol que comprende el péptido. Los envases presurizados comprenden un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado como se conoce bien en la técnica. Las dosificaciones de aerosol pueden controlarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida del péptido.

Los compuestos pueden combinarse con un portador en polvo inerte e inhalarse por el sujeto o insuflarse.

La cantidad exacta (dosis eficaz) del agente variará de un sujeto a otro, dependiendo de, por ejemplo, la especie, edad, peso y el estado general o clínico del sujeto, la gravedad o el mecanismo de cualquier trastorno que esté tratándose, el agente o vehículo particular usado, el método y la programación de la administración, y similares. Una dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente, mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman y Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., Nueva York. Por ejemplo, puede estimarse inicialmente una dosis eficaz en ensayos de cultivo celular o en modelos animales adecuados. El modelo animal también puede usarse para determinar los intervalos de concentración apropiados y las vías de administración. Tal información puede usarse para determinar dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4.938.949. También puede seleccionarse una dosis terapéutica por analogía a dosificaciones para agentes terapéuticos comparables.

El modo de administración y el régimen de dosificación particulares los seleccionará el médico encargado, teniendo en cuenta los detalles del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado patológico implicado y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o múltiples dosis diarias de compuesto(s) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente, de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, o incluso más preferido, en un intervalo de desde

aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, una dosis adecuada puede ser de aproximadamente 1 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg de peso corporal al día.

5 Los compuestos pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, que contiene, por ejemplo, de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10000 mg, de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10000 mg, de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1000 mg o de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

10 Los compuestos pueden administrarse para lograr concentraciones plasmáticas máximas de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 200 μ M, de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 75 μ M, de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 μ M, de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 30 μ M o de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25 μ M. Las concentraciones plasmáticas deseables a modo de ejemplo incluyen al menos 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 o 200 μ M. Por ejemplo, los niveles plasmáticos pueden ser de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 micromolar o de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25 micromolar. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de un 0,05 a un 5 % de disolución de los compuestos, opcionalmente en solución salina, o administrarse por vía oral como un bolo que contiene de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg de los compuestos. Los niveles sanguíneos deseables pueden mantenerse mediante infusión continua o intermitente.

20 SEQ ID NO: 13 se incluirá en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, tal como se determina por métodos rutinarios que se conocen bien en las técnicas médicas y farmacéuticas. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más del péptido a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 4 mg/ml, más preferiblemente al menos 5 mg/ml y lo más preferiblemente al menos 6 mg/ml.

25 Los compuestos pueden presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como una dosis al día o como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones diferenciadas poco espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador.

30 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, como terapia de combinación. El/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se incluirá(n) en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, tal como se determina por métodos rutinarios que se conocen bien en las técnicas médicas y farmacéuticas. La concentración de cualquier agente terapéutico adicional particular puede estar en el mismo intervalo que es típico para el uso de ese agente como monoterapia, o la concentración puede ser inferior a una concentración de monoterapia típica si hay una sinergia cuando se combina con un péptido de la presente divulgación.

Métodos de tratamiento

40 La presente invención proporciona las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de afecciones que pueden mejorarse mediante la unión al receptor de opioides μ . Esto puede incluir, por ejemplo, dolor, molestias asociadas con trastornos gastrointestinales y tratamiento de la drogodependencia. Las referencias a los métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a las composiciones de la presente invención para su uso en esos métodos.

45 Los métodos para proporcionar analgesia (aliviar o reducir el dolor), alivio de trastornos gastrointestinales tales como diarrea y terapia para la drogodependencia en pacientes, tales como mamíferos, incluidos seres humanos, comprenden administrar a un paciente que padece una de las afecciones mencionadas anteriormente una cantidad eficaz de la composición de la presente invención.

50 La diarrea puede estar provocada por varias fuentes, tales como enfermedades infecciosas, cólera o un efecto o efecto secundario de diversos fármacos o terapias, incluidos los usados para la terapia contra el cáncer. Preferiblemente, el péptido se administra por vía parenteral o enteral. La dosificación de la cantidad eficaz de los péptidos puede variar dependiendo de la edad y el estado de cada paciente individual que va a tratarse. Sin embargo, las dosificaciones unitarias adecuadas oscilan normalmente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg. Por ejemplo, una dosis unitaria puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg. Tal dosis unitaria puede administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día.

55 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertos aspectos de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos, que representan técnicas que se sabe que funcionan bien en la práctica de la invención, puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica; sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar, en vista de la presente divulgación, que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones divulgadas específicas y todavía obtener un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de la invención. Por tanto, los ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden ser limitativos. La invención se define en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

65

Ejemplo 1: Preparación de una composición de SEQ ID NO: 13 de la presente invención

Se prepara una formulación que incluye SEQ ID NO: 13, HP β CD al 20 % y HCl aproximadamente 0,01 N preparado en agua estéril mediante el siguiente método.

En primer lugar, se añaden HP β CD y HCl a agua estéril. Se añade SEQ ID NO: 13 a 7,5 mg/ml. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtra a través de un filtro de 0,45 μ m para retirar cualquier material insoluble.

La concentración en proceso se determina mediante análisis por HPLC.

La disolución filtrada se diluye entonces (con disolución de HP β CD al 20 % sin HCl) hasta 6 mg/ml de SEQ ID NO: 13 después del análisis y se filtra de nuevo a través de filtros de 0,22 μ m.

Ejemplo 2: Componentes de una composición de SEQ ID NO: 13 de la presente invención

La tabla 1 muestra los componentes de una realización preferida de la composición de la presente invención.

Tabla 1		
Componente	Cantidad por ml	%
SEQ ID NO: 13*	6,1 mg	0,61 % (p/v)
HCl USP	0,365 mg* (10 μ mol)	0,036 % (p/v)* (10 mM)
HP β CD, USP	200 mg	20 % (p/v)
Agua para inyección, USP/EP	Hasta 1,0 ml	Hasta el 100 %

* Corregido para el contenido de péptido y pureza

Contenido de péptido = 97,4 %

Pureza (HPLC) = 99,7 %

* nivel máximo de HCl basado en el pH final 4,75-5,25

Ejemplo 3: Formulaciones adicionales

Formulaciones de SEQ ID NO: 13 adicionales que muestran actividad antinociceptiva en el ensayo de sacudida de la cola de rata	
2-Hidroxipropil-B-ciclodextrina al 20 %	
2-Hidroxipropil-B-ciclodextrina al 20 %	HCl 0,01 N
Propilenglicol al 40 %	HCl 0,01 N
Propilenglicol al 40 %	Ácido acético 0,02 N
Propilenglicol al 40 %	Citrato de Na 0,02 N, pH 3
PEG-300 al 20 %	Ácido acético 0,02 N
Chremophor RH60 al 10 %	HCl 0,01 N
Chremophor RH60 al 10 %	Acético 0,02 N
Chremophor EL al 10 %	HCl 0,01 N
Chremophor EL al 10 %	Acético 0,02 N
Polisorbato 80 al 10 %	HCl 0,01 N
Polisorbato 80 al 10 %	Acético 0,02 N

REIVINDICACIONES

1. Una composición que tiene actividad de unión al receptor de opioides μ , en donde la composición comprende un péptido de unión al receptor de opioides μ y una ciclodextrina, en donde la composición es una disolución acuosa, en donde el péptido es SEQ ID NO: 13 a una concentración de al menos 4 mg/ml, y
5 en donde la ciclodextrina es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β C) a una concentración de desde el 15 % hasta el 25 %.
- 10 2. La composición, según la reivindicación 1, que tiene un pH de 4,75 - 5,25, y/o que comprende HCl aproximadamente 0,01 N.
3. La composición, según la reivindicación 1, en donde la concentración de SEQ ID NO: 13 es de al menos 6 mg/ml, la concentración de HP β C es de aproximadamente el 20 % y la composición es una disolución, en
15 donde, más preferiblemente, la composición que comprende SEQ ID NO: 13 como péptido comprende además iones acetato.
4. Un método *in vitro* para modular la actividad de un receptor de opioides μ , en donde dicho método comprende poner en contacto dicho receptor con una composición de la reivindicación 1.
20
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en un método para aliviar el dolor que puede tratarse mediante la modulación del receptor de opioides μ ,
25 en donde dicho método comprende administrar, a un sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de una composición de la reivindicación 1.