

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 452**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01) A61K 38/29	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61K 38/31	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 5/18	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 35/04	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	
A61K 38/26	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2016** **PCT/GB2016/053276**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017** **WO17068351**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2016** **E 16787531 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024** **EP 3364945**

54 Título: **Formulación sólida**

30 Prioridad:

20.10.2015 GB 201518594

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

20.02.2025

73 Titular/es:

AVAXZIPEN LIMITED (100.00%)
120 A&B Olympic AvenueMilton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4SA, GB

72 Inventor/es:

TIAN, WEI y
ZAJICEK, RICHARD

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 998 452 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 sólida

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas para administración parenteral de proteínas y péptidos terapéuticos. En particular, las formas de dosificación sólidas comprenden el excipiente carboximetilcelulosa (CMC), que aumenta la resistencia, por ejemplo, la resistencia a la compresión de la formulación. Las formas de dosificación sólidas tienen la resistencia suficiente para penetrar la piel de un sujeto sin el uso de una aguja o cánula.

Antecedentes

En esta solicitud se hace referencia a varias publicaciones y documentos de patente para describir más completamente el estado de la técnica al que pertenece esta invención.

La inyección de soluciones acuosas de productos farmacéuticos mediante una aguja y una jeringa es el método más común para la administración de productos farmacéuticos por vía parenteral. Esta vía de administración se utiliza en particular para fármacos tales como productos biológicos proteínicos y péptidos terapéuticos que normalmente se absorberían mal utilizando otras vías, se destruirían en el estómago o cuando se requiere una administración rápida.

Sin embargo, más de un tercio de los fármacos incluidos en the U.S. Pharmacopoeia y aproximadamente el 50 % de las nuevas moléculas de fármacos son insolubles y, por lo tanto, no se pueden formular fácilmente para su administración con aguja y jeringa o por vía transdérmica. Como resultado, muchos fármacos tienen actualmente una formulación subóptima y muchos compuestos prometedores nunca llegan al mercado.

Por lo tanto, se han desarrollado formas sólidas de fármacos para intentar superar las deficiencias de la administración acuosa mediante aguja y jeringa.

El documento WO94/022423 (Bukh Meditec) divulga cuerpos de una composición farmacéutica sólida que tienen una forma y/o resistencia que permiten la penetración en la piel o mucosa intacta de un ser humano o un animal para administrar una sustancia activa, por ejemplo, un péptido. Los cuerpos se ejemplifican mediante composiciones que comprenden los excipientes gelatina, agarosa y gellan. No se menciona el uso de carboximetilcelulosa.

El documento WO96/08289 (SCRAS) divulga varillas con forma de «palillo de dientes» para administración parenteral que tienen una resistencia al aplastamiento de 8 milipoises [sic]. La solicitud divulga el uso de métodos convencionales de fabricación, pero no analiza específicamente las técnicas ni hace referencia al uso de carboximetilcelulosa para proporcionar integridad estructural.

El documento WO96/03978 (Ouadrant Holdings) divulga formas de dosificación sólidas vítreas o "vítreas" para administración parenteral. Las formas de dosificación se preparan calentando las composiciones a altas temperaturas suficientes para su fusión y la formación de una matriz amorfa, no cristalina.

La solicitud WO01/26602 (Novo Nordisk) divulga un método alternativo para producir formulaciones de fármacos alargadas para administración parenteral. La solicitud divulga que se requiere un procedimiento de producción alternativo que utilice fuerzas de compresión elevadas para impartir una resistencia satisfactoria a tales formulaciones. No se divulga el uso de excipientes solos para impartir resistencia mecánica.

El documento WO03/051328 (Novo Nordisk) divulga composiciones para administración parenteral que comprenden recubrimientos impermeables al agua para controlar la tasa de liberación de los componentes activos.

El documento WO03/023773 (Caretex Medical Limited, ahora Glide Pharmaceutical Technologies Limited) divulga el uso de varillas sólidas o astillas de un compuesto terapéutico para la administración parenteral de fármacos. La solicitud divulga además el uso de "proyectiles pioneros" para facilitar la administración de fármacos por vía parenteral. El documento no divulga el uso de carboximetilcelulosa para aumentar la resistencia mecánica.

El documento WO2004/075875 (Alkabello A/S) divulga formas de dosificación sólidas de dispersión rápida no comprimidas que comprenden una matriz de sacárido para administración oromucosa.

El documento WO2008/102136 (Glide Pharmaceutical Technologies Ltd) divulga cuerpos alargados y formulaciones sólidas para inyección parenteral. El documento no divulga el uso de carboximetilcelulosa para aumentar la resistencia mecánica.

El documento EP2533814 (Ablynx NV and Glide Pharmaceutical Technologies Limited) divulga formulaciones para la administración de dominios variables de inmunoglobulina que pueden ser sólidos. El documento no

divulga el uso de carboximetilcelulosa, en una formulación con excipientes adicionales, para aumentar la resistencia mecánica.

El documento US2013/012916 divulga una composición de 90 % de proteína terapéutica y 10 % de carboximetilcelulosa y el secado posterior de la formulación por desecación. No hay ningún otro excipiente o característica en la composición. La publicación no menciona la relevancia de los excipientes para las características mensurables de la composición, tales como la resistencia mecánica.

El uso de tales formas de dosificación sólidas para la administración parenteral de fármacos tiene varias ventajas con respecto a otras formas de administración. Sin embargo, si bien el uso de varillas y astillas de fármacos generalmente tan pequeñas como un grano de arroz o más pequeñas es ventajoso, existe una contrapartida con la cantidad de péptido terapéutico que se puede incorporar manteniendo al mismo tiempo la fuerza necesaria para la penetración en la piel. El espesor y la fuerza de la piel varían de una región del cuerpo a otra. De manera similar, el espesor, la dureza, el contenido de humedad y la composición del tejido subcutáneo subyacente también variarán, dependiendo del sexo, la ubicación en el cuerpo o la edad, por ejemplo. Por lo tanto, si bien algunas formulaciones de dosificación sólidas, en particular aquellas con niveles más altos de péptido, pueden penetrar la piel en algunas áreas, es posible que no puedan administrarse por vía parenteral en otras donde se requieren.

De este modo, existe una necesidad de formas de dosificación sólidas que permitan incorporar un intervalo de proporciones de péptidos terapéuticos mientras se mantiene o se aumenta la resistencia a la compresión para la penetración en la piel, permitiendo así una administración confiable del péptido terapéutico.

Sumario de la invención

Los inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que la adición del excipiente carboximetilcelulosa (CMC) a las formulaciones de dosificación sólidas, especialmente cuando la formulación está sustancialmente seca, produce formas de dosificación sólidas que tienen suficiente concentración para la administración parenteral.

De este modo, la invención proporciona una forma de dosificación sólida para inyección sin aguja que tiene un contenido de humedad del 5 % (p/p) o menos, comprendiendo la forma de dosificación sólida: una matriz seca que incluye al menos un primer excipiente y del 0.01 al 50 % (p/p) o más del 50 % y hasta el 80 % (p/p) de una proteína terapéutica o un péptido terapéutico; y uno o más excipientes adicionales y al menos el 5 % (p/p) basado en el peso total de la forma de dosificación sólida de carboximetilcelulosa (CMC) mezclado en la forma de dosificación, en la que la forma de dosificación tiene un ancho de 0.5 mm a 2 mm, caracterizada porque la resistencia a la compresión de la forma de dosificación es de al menos 80 MPa.

En algunas realizaciones, dependiendo de la naturaleza de la proteína terapéutica, las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender un total de 0.5 a 30 % (p/p) de proteína terapéutica, por ejemplo, 0.7 a 15 % (p/p) o 0.8 a 10 % (p/p), con base en el peso total de la forma de dosificación sólida. Como alternativa, las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender niveles más altos de proteína terapéutica, por ejemplo 30 a 50 % (p/p) o 40 a 50 % (p/p), con base en el peso total de la forma de dosificación sólida.

Además, se prevén y se ha demostrado que son posibles niveles aún más elevados de proteína terapéutica, por ejemplo, en relación con péptidos, tales como octreótida o liraglutido. En algunos casos, la forma de dosificación sólida comprende un porcentaje mayor de un péptido terapéuticamente eficaz, por ejemplo, más del 50 % y hasta el 72 % (p/p) o más del 50 % y hasta el 60 % (p/p).

Los ejemplos pueden comprender al menos 5 % (p/p) de excipiente CMC, por ejemplo, 5 a 90 % (p/p), 5 a 70 % (p/p), 5 a 60 % (p/p), 5 a 40 % (p/p), más particularmente 10 a 30 % (p/p), basado en el peso total de la forma de dosificación sólida. Las cantidades particulares de CMC incluyen 5 % (p/p), 7 % (p/p), 10 % (p/p), 15 % (p/p), 20 % (p/p), 25 % (p/p), 30 % (p/p), 35 % (p/p), 40 % (p/p), 45 % (p/p), 50 % (p/p), 55 % (p/p), 60 % (p/p), 65 % (p/p), 70 % (p/p), 75 % (p/p), 80 % (p/p), 85 % (p/p), 90 % (p/p), con base en el peso total de la forma de dosificación sólida.

Preferiblemente, el uno o más excipientes adicionales son un agente de carga. El agente de carga puede seleccionarse entre uno o más de los siguientes: poliol, por ejemplo, manitol o sorbitol; azúcares, por ejemplo, dextrano o sacarosa; y aminoácidos.

Se prefiere especialmente cuando el agente de carga es manitol.

La forma de dosificación sólida puede comprender además uno o más excipientes seleccionados del grupo que comprende surfactantes, azúcares, aminoácidos, EDTA y agentes estabilizantes.

Las formas de dosificación sólidas pueden comprender un total desde 50 a 99.99 % en peso de excipiente(s), incluida CMC.

La proteína terapéutica puede ser un péptido. Las clases clave de proteínas terapéuticas pueden incluir somatostatinas, vasopresinas, inhibidores de la agregación plaquetaria, calcitoninas, hormonas incretinas, incluidos péptidos similares al glucagón, y agonistas de GNRH/LHRH.

- 5 Por lo tanto, las formas de dosificación sólidas de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos, que se tratan/previene mediante la administración de proteínas terapéuticas que incluyen, pero no se limitan a, las descritas anteriormente.

El término "péptido terapéutico" se utiliza para referirse a cualquier péptido fisiológicamente o farmacéuticamente activo que pueda administrarse desde la forma de dosificación sólida mediante la vía parenteral para producir un efecto terapéutico localizado o sistémico en un ser humano o un animal.

- 10 Preferiblemente, el péptido terapéutico consta de 100 monómeros de aminoácidos o menos, por ejemplo, de 5 a 60 monómeros de aminoácidos, y preferiblemente de 8 a 45 monómeros de aminoácidos.

- 15 Como alternativa, los péptidos terapéuticos descritos en el presente documento pueden incluir péptidos modificados químicamente, por ejemplo, péptidos modificados por acetilación, PEGilación, metilación, hidroxilación y modificación de albúmina. Los expertos en la técnica conocerán otros ejemplos de modificaciones químicas.

El péptido terapéutico puede ser octreótida. La octreótida se utiliza para tratar la diarrea grave y otros síntomas que se presentan con determinados tumores intestinales o tumores carcinoides metastásicos. La octreótida también se utiliza para tratar la acromegalia.

- 20 Como alternativa, el péptido terapéutico puede ser la hormona paratiroidea (PTH) o un fragmento de la misma, tal como la PTH 1-34, también conocida como teriparatida, que es una secuencia N terminal de 1-34 aminoácidos humanos sintética o recombinante de la hormona paratiroidea. La PTH 1-34 se utiliza para tratar quistes óseos solitarios e hipoparatiroidismo.

- 25 Como alternativa, el péptido terapéutico puede ser exenatida o liraglutida, que son agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y se unen a los mismos receptores que la hormona metabólica endógena GLP-1 que estimula la secreción de insulina. Tales péptidos pueden utilizarse para tratar la diabetes mellitus tipo 2.

El término "administración parenteral" como se utiliza en el presente documento significa que la forma de dosificación sólida se administra a través de la piel. La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración subcutánea e intramuscular.

- 30 También será evidente que las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía intradérmica, es decir, en la piel en lugar de completamente a través de ella, o a través de una membrana mucosa.

Aunque dicho método no está cubierto por la invención, las formas de dosificación sólidas también pueden administrarse mediante cirugía o trocar.

- 35 En las realizaciones, la invención relativa a formas de dosificación sólidas puede producirse mediante un procedimiento de extrusión y corte, como se indica en las reivindicaciones. Las formas de dosificación sólidas también pueden producirse mediante una combinación de extrusión, moldeo y corte. Como alternativa, aunque no forma parte de la invención en sí, las formas de dosificación pueden producirse mediante granulación o liofilización.

- 40 Las formas de dosificación sólidas pueden esterilizarse mediante irradiación ionizante, por ejemplo, mediante un haz de electrones o mediante irradiación gamma. Como alternativa, los componentes de la formulación se procesan asépticamente antes de la formación de las formas de dosificación sólidas.

- 45 Según una realización de la invención, se proporcionan dispositivos de administración de fármacos o fármacos envasados para su uso con un dispositivo de administración de fármacos que comprende una forma de dosificación sólida según la invención como se reivindica.

- 50 Según una realización de la invención, también se proporciona una forma de dosificación sólida según la definición anterior para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En las realizaciones, la proteína es octreótida y el uso es el tratamiento o la prevención de tumores intestinales o tumores carcinoides metastásicos o acromegalia. La proteína puede ser PTH o un fragmento de la misma y el uso es el tratamiento o la prevención de quistes óseos solitarios o hipoparatiroidismo. En otra realización, la proteína es exenatida o liraglutida y el uso es el tratamiento o la prevención de diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno puede incluir la administración parenteral.

El término "tratamiento" pretende abarcar tanto la profilaxis como el tratamiento terapéutico. El tratamiento de afecciones o trastornos también abarca el tratamiento de las exacerbaciones de los mismos.

Descripción detallada

- Se ha estimado que la prevalencia de la fobia a las inyecciones, generalmente definida en términos de la capacidad para recibir una inyección, es de entre el 7 % y el 22 % en la población general y plantea un serio desafío para los proveedores de atención médica. A la sensación física de un pinchazo con una aguja y una jeringa para inyectar le sigue la sensación del volumen de líquido que se introduce y la sensación de la extracción de la aguja. Por lo general, también es visible cada etapa de la administración.
- En términos de eficiencia de administración, después de la administración, las formas de dosificación sólidas permiten que el 100 % de un material activo esté biodisponible. Por el contrario, siempre hay cierto nivel de desperdicio con una aguja y una jeringa, ya que al menos una cantidad del material activo se queda en la jeringa. Esto permite utilizar la tecnología sin agujas para fármacos de alto coste en los que se desea un desperdicio mínimo del fármaco activo.
- Por lo tanto, el uso de formas de dosificación sólidas administradas como inyecciones sin aguja o sin aguja es ventajoso, ya que son mucho más rápidas de administrar que las tradicionales con aguja y jeringa. En el contexto de la presente invención, una característica generalizada de las formas de dosificación sólidas es que pueden penetrar la piel de un sujeto por sí mismas, reemplazando la necesidad de una aguja. Esencialmente, la forma de dosificación sólida reemplaza a la aguja.
- En términos de la sensibilidad cutánea que se percibe durante la inyección con aguja y jeringa, esto se debe principalmente al tamaño de la aguja necesaria y al gran volumen de líquido administrado.
- En un ensayo clínico de fase I, se comprobó que la sensación que se percibía durante la administración de una forma de dosificación sólida preparada por los solicitantes era equivalente a la sensación que se sentía durante la penetración en la piel con una aguja de calibre 27 (uno de los tamaños de aguja estándar que se utilizan habitualmente para las vacunas). Sin embargo, después de esta sensación, la inyección sin aguja finalizaba casi instantáneamente porque el dispositivo empuja la forma de dosificación sólida hacia la piel muy rápidamente.
- Las formas de dosificación sólidas y composiciones de la presente invención tienen un diámetro o ancho máximo de 2 mm en su parte más ancha. En particular, el ancho es menor de 2 mm, menor de 1 mm, en particular entre 0.50 y 0.90 mm, por ejemplo, entre 0.80 y 0.90 mm. Preferiblemente, el ancho es de 0.85 mm con una tolerancia de ± 5 %. Como resultado de esto, se ha determinado que tales formas de dosificación sólidas se pueden inyectar esencialmente sin sensación o con muy poca sensación. Si el diámetro de las formas de dosificación sólidas es demasiado pequeño, se vuelven muy frágiles y difíciles de manipular, además de no ser lo suficientemente fuertes para penetrar la piel.
- Si bien las composiciones pueden fabricarse en cualquier longitud para la mayoría de las aplicaciones, la longitud de la forma de dosificación, preferiblemente una forma de dosificación en forma de varilla, es particularmente menor que 15 mm, menor que 10 mm, menor que 8 mm y aún más particularmente menor que 6 mm, por ejemplo desde 2 a 6 mm, en particular 4 mm. Preferiblemente, la longitud de la forma de dosificación sólida es de 4 mm con una tolerancia de ± 5 %.
- Sin embargo, tales formas de dosificación sólidas de pequeña escala están limitadas en cuanto a la cantidad de material activo que pueden contener. Por ejemplo, las formas de dosificación sólidas actuales, muy delgadas, requerirían una composición muy larga para contener la cantidad predeterminada de material activo. Esto también reduce la resistencia a la compresión de la composición y puede hacer que se rompa al administrarla. De este modo, las dimensiones de las formas de dosificación sólidas actuales están determinadas por la dosis del material activo y la cantidad de excipientes necesarios para proporcionar la resistencia suficiente necesaria para la penetración en la piel.
- El uso del término "resistencia" significa que la composición tiene suficiente resistencia a la compresión para penetrar la piel de un ser humano o animal. Se ha determinado experimentalmente que se requiere una fuerza de presión de al menos 80 MPa para penetrar de manera confiable la epidermis de un ser humano con la composición reivindicada. Esta especificación se obtuvo calculando que la fuerza de presión media menos 3 σ (es decir, tres desviaciones estándar) debe ser igual a al menos 80 MPa. Por lo tanto, las composiciones para inyección parenteral deben poder soportar tal fuerza de presión.
- La resistencia a la compresión se puede comprobar en una máquina de ensayo de tracción Shimadzu. Las pruebas se llevan a cabo formulando la composición como una forma de dosificación en forma de varilla y aplicando una fuerza de presión a la forma de dosificación. La fuerza de presión se incrementa hasta que la forma de dosificación se rompe. El instrumento registra la fuerza de presión necesaria para aplastar la forma de dosificación. Este parámetro se denomina la resistencia a la compresión y debe entenderse como la resistencia a la rotura bajo compresión. Las pruebas deben llevarse a cabo en formas de dosificación que estén sustancialmente secas.

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden soportar una fuerza de presión de al menos 80 MPa, por ejemplo, al menos 100 MPa, al menos 120 MPa, al menos 130 MPa o al menos 140 MPa. Por lo general, las mediciones se toman en formulaciones con un diámetro de aproximadamente 0.85 mm. Por lo general, las mediciones se toman en formas de dosificación sólidas de aproximadamente 2 mm para garantizar que los resultados sean comparables entre formulaciones.

Los inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que las formas de dosificación sólidas que contienen CMC tienen una resistencia a la compresión mayor que la esperada, especialmente cuando las formas de dosificación están sustancialmente secas.

El uso del término "sustancialmente seco" significa que la forma de dosificación sólida tiene niveles mínimos de humedad en la formulación. El contenido de humedad en la dosificación sólida final es del 5 % (p/p) o menos. En las realizaciones, el contenido de humedad es preferiblemente del 3 % (p/p) o menos, más particularmente, entre el 1 y el 5 % (p/p), entre el 1 y el 3 % (p/p), preferiblemente entre el 2 y el 3 % (p/p), con base en el peso total de la forma de dosificación sólida. Los expertos en la técnica conocerán métodos para analizar el contenido de humedad en la forma de dosificación final. Los métodos adecuados incluyen análisis termogravimétrico (TGA), Karl Fisher (KF) y análisis infrarrojo. La humedad presente en la dosificación sólida puede ser agua. Se puede lograr una forma de dosificación sustancialmente seca sometiendo la forma de dosificación sólida a secado por convección, por ejemplo utilizando un horno convencional Memmert UF750, seguido de secado al vacío, por ejemplo utilizando un horno de vacío Memmert VO500. El experto en la técnica conocerá otros métodos de secado, por ejemplo, mediante el secado de CMC antes de formar la forma de dosificación sólida. Los demás materiales presentes en la forma de dosificación también se pueden secar antes de mezclar. La humedad presente en la forma de dosificación sólida es parte integral de la formulación y no se considera un ingrediente activo discreto. Por este motivo, la humedad, o el agua, no se incluye como ingrediente en las formulaciones ejemplificadas, que solo enumeran la proporción de ingredientes utilizados para preparar las formas de dosificación sólidas. Se puede introducir agua antes de la extrusión, con el fin de formar una pasta para facilitar la extrusión. A continuación, esta humedad se seca como se detalla en el presente documento. También, como se menciona en el presente documento, el nivel de humedad en el producto final se puede medir como un % (p/p) basado en el peso total de la forma de dosificación sólida. Por lo tanto, se entenderá que cuando se hace referencia a un % (p/p) de humedad, no se trata de una cantidad de ingrediente utilizado para elaborar la forma de dosificación, sino de un medio para cuantificar el nivel de humedad en la forma de dosificación sólida. Por lo tanto, la forma de dosificación sólida final descrita en el presente documento incluirá al menos un primer excipiente con el péptido terapéutico, uno o más excipientes adicionales, CMC y una determinada cantidad de humedad, como se define anteriormente y de acuerdo con las reivindicaciones.

Las formas de dosificación de la presente invención son preferiblemente estables en el sentido de que no cambian significativamente después de la fabricación con respecto a las propiedades físicas y químicas, por ejemplo, potencia del principio activo, robustez mecánica y propiedades organolépticas como la apariencia visual de la forma de dosificación.

La estabilidad de una forma de dosificación sólida, con el fin de garantizar una vida útil suficiente del producto final, puede medirse con referencia a las propiedades físicas y/o químicas de la forma de dosificación sólida o de sus componentes individuales. En la mayoría de las dosificaciones inyectables que se administran mediante una aguja y una jeringa, la formulación se almacena en un líquido. Sin embargo, muchos fármacos y vacunas no son lo suficientemente estables en una formulación líquida, incluso si se almacenan en un refrigerador. En estos casos, el fármaco se almacena en forma de polvo y se reconstituye con un diluyente (por lo general agua, solución salina o solución reguladora) inmediatamente antes de la inyección. Este procedimiento es complicado y en algunos casos de emergencia, tal como con el glucagón para el tratamiento de la hipoglucemia, hay casos en los que el paciente o el cuidador han inyectado los diluyentes sin incluir el fármaco activo.

El almacenamiento de las formulaciones en una forma de dosificación sólida puede proporcionar una estabilidad potenciada en el almacenamiento, evitar la necesidad de almacenamiento en cadena de frío y puede proporcionar una vida útil más prolongada. Se pueden agregar excipientes para proporcionar una estabilidad potenciada más allá de simplemente transformar una formulación de una solución a un sólido. Las formulaciones de dosis sólidas pueden tener una estabilidad potenciada contra la degradación térmica, así como una estabilidad potenciada para soportar la degradación por radiación ionizante, tal como durante la esterilización.

El término "excipiente" puede incluir aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y vehículos. Los excipientes preferidos utilizados en combinación con CMC incluyen: poliol, por ejemplo, manitol y sorbitol; azúcares, por ejemplo, dextrano y sacarosa; surfactantes; azúcares; aminoácidos; EDTA y agentes estabilizantes. Las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento pueden comprender manitol en combinación con CMC. El dextrano también se puede utilizar en combinación con manitol y CMC.

Las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender octreótida como péptido terapéutico. La forma de dosificación sólida de octreótida comprenderá además CMC y uno o más de los excipientes

adicionales descritos en el presente documento. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida puede comprender entre 1 y 50 % (p/p) de octreótida, en particular entre 1 y 10 % (p/p), preferiblemente entre 2 y 5 % (p/p) de octreótida, además de entre 20 y 40 % (p/p), preferiblemente entre 30 y 40 % (p/p) de CMC, y entre 40 y 80 % (p/p), preferiblemente entre 50 y 70 % (p/p) de uno o más excipientes adicionales. Como alternativa, la forma de dosificación sólida puede comprender más del 50 % (p/p) y hasta el 80 % de octreótida o, más preferiblemente, más del 50 % y hasta el 72 % (p/p) o más del 50 % y hasta el 60 % (p/p) de octreótida.

En particular, el uno o más excipientes adicionales es un agente de carga, que puede estar presente en un intervalo de 20 a 50 % (p/p), preferiblemente de 30 a 40 % (p/p). Es más preferido cuando el agente de carga es manitol. Además, la forma de dosificación sólida de octreótida puede tener un contenido de humedad total de 5 % (p/p) o menos, preferiblemente entre 2 y 3 % (p/p). Todos los pesos se basan en el peso total de la forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida de octreótida puede tener al menos un extremo puntiagudo y un cuerpo alargado y se apreciará que la forma de dosificación sólida puede tener cualquiera de los pesos y dimensiones descritos en el presente documento.

Como alternativa, las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender PTH 1-34 como el péptido terapéutico. La forma de dosificación sólida de PTH 1-34 comprenderá además CMC y uno o más de los excipientes adicionales descritos en el presente documento. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida puede comprender entre 0.1 y 5 % en peso, preferiblemente entre 0.5 y 2.5 % (p/p) de PTH 1-34, además de entre 5 y 20 % (p/p), preferiblemente entre 7 y 15 % (p/p) de CMC y entre 80 y 99 % (p/p), preferiblemente entre 85 y 95 % (p/p) de uno o más excipientes adicionales. En particular, el uno o más excipientes adicionales es un agente de carga, que puede estar presente en un intervalo de entre 20 y 60 % (p/p). El agente de carga puede ser manitol y/o dextrano. Además, la forma de dosificación sólida de PTH 1-34 puede tener un contenido de humedad total de 5 % o menos (p/p), preferiblemente entre 2 y 3 % (p/p). Todos los pesos se basan en el peso total de la forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida de PTH 1-34 puede tener al menos un extremo puntiagudo y un cuerpo alargado y se apreciará que la forma de dosificación sólida puede tener cualquiera de los pesos y dimensiones descritos en el presente documento.

Como alternativa, las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender exenatida como el péptido terapéutico. La forma de dosificación sólida de exenatida comprenderá además CMC y uno o más de los excipientes adicionales descritos en el presente documento. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida puede comprender entre 0.1 y 5 % (p/p), preferiblemente entre 0.2 y 2.5 % (p/p) de exenatida, además de entre 5 y 20 % (p/p), preferiblemente entre 7 y 15 % (p/p) de CMC y entre 80 y 99 % (p/p), preferiblemente entre 85 y 95 % (p/p) de uno o más excipientes adicionales. En particular, el uno o más excipientes adicionales es un agente de carga, que puede estar presente en un intervalo de entre 20 y 60 % (p/p). El agente de carga puede ser manitol y/o dextrano. Además, la forma de dosificación sólida de exenatida puede tener un contenido de humedad total de 5 % o menos (p/p), preferiblemente entre 2 y 3 % (p/p). Todos los pesos se basan en el peso total de la forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida de exenatida puede tener al menos un extremo puntiagudo y un cuerpo alargado y se apreciará que la forma de dosificación sólida puede tener cualquiera de los pesos y dimensiones descritos en el presente documento.

Lo ideal es que todos los excipientes utilizados estén aprobados para administración parenteral o sean considerados generalmente seguros (GRAS).

La forma de dosificación sólida de la invención proporciona un perfil de liberación que es sustancialmente bioequivalente al perfil de liberación de un material activo administrado con una aguja y una jeringa estándar.

La tasa de liberación del ingrediente activo de una formulación dependerá, en determinada medida, de la solubilidad del ingrediente activo. La forma de dosificación sólida puede comprender un ingrediente activo o excipiente de disolución lenta que también produce una liberación controlada del ingrediente activo a la circulación sistémica. El péptido terapéutico puede elegirse por su perfil de liberación particular.

La adición de uno o más desintegrantes o agentes de liberación controlada a la formulación puede resultar ventajosa. Los expertos en la técnica conocerán desintegrantes y agentes de liberación controlada adecuados.

Las mezclas de excipientes de esta invención se utilizan en cantidades que varían desde 50 a 99.99 %, preferiblemente de 90 % a 99.95 %, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida.

Las mezclas de excipientes pueden prepararse como mezclas secas o combinando soluciones acuosas o agregando uno de los dos a una solución acuosa del otro.

La dosificación sólida puede formarse a partir de una preparación a granel que comprende una matriz seca en combinación con uno o más excipientes. La matriz seca comprende el péptido terapéutico en combinación con uno o más excipientes, por ejemplo, manitol. La matriz seca puede comprender hasta un 80 % (p/p) de péptido terapéutico, por ejemplo, entre un 1 y un 80 % (p/p), en base al peso total de la matriz seca. La masa restante de la matriz seca está formada por uno o más excipientes, por ejemplo, estabilizantes, que pueden ayudar a estabilizar la proteína terapéutica.

- La preparación a granel puede comprender hasta un 90 % (p/p) de la matriz seca. Por ejemplo, la preparación a granel puede comprender entre un 10 y un 90 % (p/p), un 20 y un 80 % (p/p), un 25 y un 75 % (p/p) o un 30 y un 65 % (p/p) de la matriz seca, estando la masa restante formada por CMC y uno o más excipientes adicionales. De este modo, si la matriz seca comprende un 80 % de péptido y se utiliza un 90 % de la matriz
- 5 seca en la formulación final de la preparación a granel, estando el resto formado por CMC y otros excipientes, la composición final de la forma de dosificación sólida comprenderá un 72 % de péptido. Sin embargo, si solo se utiliza un 75 % de la misma mezcla de matriz seca en la composición final, la forma de dosificación sólida comprenderá un 60 % de péptido.
- La dosificación sólida puede formarse a partir de una preparación a granel que comprende una matriz liofilizada en combinación con uno o más excipientes. La matriz liofilizada comprende el péptido terapéutico en combinación con uno o más excipientes. La matriz liofilizada puede comprender hasta un 80 % (p/p) de péptido terapéutico, por ejemplo, entre un 1 y un 20 % (p/p), en base al peso total de la matriz liofilizada. La masa
- 10 restante de la matriz liofilizada está formada por uno o más excipientes, por ejemplo, estabilizantes, que pueden ayudar a estabilizar la proteína terapéutica.
- La preparación a granel puede comprender hasta un 90 % (p/p) de la matriz liofilizada. Por ejemplo, la preparación a granel puede comprender entre un 10 y un 90 % (p/p), un 20 y un 80 % (p/p), un 25 y un 75 % (p/p) o un 30 y un 65 % (p/p) de la matriz liofilizada, estando la masa restante compuesta por CMC y
- 15 opcionalmente uno o más excipientes adicionales.
- Generalmente, las formas de dosificación sólidas de la presente invención tendrán un peso total de menos de 10 mg, normalmente menos de 5 mg, por ejemplo desde 1 mg a 5 mg, particularmente en el intervalo de 1.8 a 3.2 mg.
- 20 Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas comprenden entre 0.01 y 50 % (p/p) de péptido terapéutico, más preferiblemente, entre 0.05 y 30 % (p/p), en base al peso total de la forma de dosificación sólida. El peso del material activo puede estar en el intervalo de 3 µg a 1.5 mg. Los pesos particulares del material activo incluyen 1 mg, 0.5 mg, 100 µg, 50 µg, 20 µg, 10 µg y 3 µg o cualquier intervalo entre estos.
- 25 El término "forma de dosificación sólida" se refiere a una forma de dosificación que no es un líquido ni un polvo, por ejemplo un polvo liofilizado, sino que se presenta en forma de formulación sólida.
- Las formas de dosificación sólidas de la presente invención incluyen varillas, pellas, granos, granulados y astillas. La sección transversal puede ser circular, sustancialmente circular, elipsoide, triangular, cuadrada o
- 30 poligonal o una combinación de estas. La forma tridimensional de las formas de dosificación sólidas puede ser cilíndrica, cónica o poliédrica, tal como en forma de cuboide, prisma o pirámide, o una combinación de estas. Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas tendrán al menos un extremo puntiagudo para facilitar la penetración en la piel. El extremo puntiagudo puede estar formado como un cono o una punta biselada formada a partir de dos o más superficies que se cruzan, similar a un cincel, por ejemplo.
- 35 Cuando dos superficies se encuentran en un punto común (vértice), el ángulo entre ellas, el ángulo incluido, está particularmente comprendido entre 10° y 110°, particularmente entre 10° y 90°, aún más particularmente entre 20° y 65° o entre 40° y 60°. Cuando la punta tiene forma de cono, el radio superior de la punta está preferiblemente por debajo de la mitad del diámetro de la composición como tal, más preferiblemente por debajo de un cuarto del diámetro de la composición como tal.
- 40 Preferiblemente, las formulaciones de dosificación sólidas de la presente invención son cristalinas en lugar de amorfas o vítreas. En determinados casos, las formas de dosificación sólidas pueden tener o comprenderán superficies rugosas o tener una geometría de superficie particular que imparte una textura superficial a la forma de dosificación. En otras palabras, no serán lisas y sin rasgos distintivos como una superficie de vidrio.
- Las formas de dosificación sólidas de la invención pueden tener tiempos de desintegración que varían desde 30 segundos a 1 día. La combinación de excipientes en la forma de dosificación sólida puede modificarse para
- 45 alterar el tiempo de desintegración.
- Para ejercer una acción terapéutica óptima, se debe administrar una fracción activa en su sitio de acción en una concentración eficaz durante el período deseado. Para permitir una predicción fiable del efecto terapéutico, el rendimiento de la forma de dosificación que contiene la sustancia activa debe estar bien caracterizado.
- 50 Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas de la invención se administran utilizando una tecnología que permite una dosis repetible del fármaco en cada administración, independientemente del tipo o la ubicación de la piel. Los sistemas de administración adecuados se divulgan en las solicitudes anteriores del solicitante publicadas como WO03/023773, WO04/014468 y WO06/082439. Por ejemplo, las formas de dosificación sólidas de la invención se administran y penetran en la piel a baja velocidad. En particular, las formas de
- 55 dosificación sólidas se desplazan a baja velocidad antes de entrar en contacto con la piel y penetrarla. Las formas de dosificación sólidas de la presente invención se pueden formar mediante métodos conocidos en la técnica.

Sin embargo, en las realizaciones, las formas de dosificación sólidas de la invención se producen mediante un método preferido que comprende las siguientes etapas:

- (a) producir una matriz seca que comprende al menos un primer excipiente y entre un 0.01 y un 50 % (p/p) o más de 50 % y hasta un 80 % (p/p) de una proteína terapéutica o un péptido terapéutico;
- 5 (b) agregar al menos 5 % (p/p) de carboximetilcelulosa (CMC) en base al peso total de la dosificación sólida y uno o más excipientes adicionales para crear una mezcla;
- (b) agregar agua a la mezcla para hacer una pasta (ya sea antes o durante la extrusión);
- (c) extruir la pasta para formar un producto extruido;
- (d) secar el producto extruido; y
- 10 (e) cortar el producto extruido para formar una forma de dosificación sólida con un ancho de 0.5 mm a 2 mm.

La pasta puede extruirse y moldearse antes del secado o puede extruirse y formarse antes del secado. El método anterior se puede describir con más detalle de la siguiente manera:

- 1) La proteína terapéutica o el péptido terapéutico se liofilizan para producir una matriz liofilizada. Uno o más de los excipientes adicionales se liofilizan junto con la proteína terapéutica o el péptido terapéutico;
- 15 2) Luego se agrega la matriz liofilizada al CMC y a uno o más de los excipientes adicionales, y luego se mezclan;
- 3) La mezcla se mezcla con agua en una extrusora de doble tornillo con una matriz del diámetro requerido para producir un extruido;
- 4) El material extruido se corta en varillas y se seca en un horno de convección. Las varillas pueden secarse durante aproximadamente 1 a 5 horas, por ejemplo, aproximadamente 3 horas. El horno de convección puede estar a una temperatura de aproximadamente 30 a 60 °C, por ejemplo, aproximadamente 50 °C. Preferiblemente, las varillas se secan en un horno de convección durante aproximadamente 3 horas a una temperatura de aproximadamente 50 °C;
- 20 5) A continuación, las varillas se secan en un horno de vacío a una temperatura de aproximadamente 30 °C a 70 °C, preferiblemente 60 °C, hasta que se alcanza una resistencia a la compresión adecuada, es decir, una resistencia a la compresión de al menos 80 MPa. Las varillas secas resultantes están sustancialmente secas.
- 25 6) Las varillas se cortan además para formar formas de dosificación individuales de la longitud deseada, por ejemplo, desde 2 a 6 mm.

Se ha observado una correlación tal que cuanto menor sea el nivel de humedad en la forma de dosificación seca, mayor será la resistencia a la compresión de la forma de dosificación.

30 Ejemplos

Los siguientes ejemplos divulgan formas de dosificación sólidas de la presente invención como se describió anteriormente.

Ejemplo 1 - Formulación de octreótida

Mezcla de componentes utilizada para preparar la matriz liofilizada (FDM):

Excipiente	% p/p de la mezcla	% p/p de la preparación a granel
Acetato de octreótida	12.8	3.87
Manitol	40.77	12.33
Histidina	18.29	5.53
Metionina	18.29	5.53
Ácido cítrico	9.85	2.98

35

Preparación a granel:

Excipiente	% p/p de la preparación a granel
------------	----------------------------------

FDM	30.25 %
CMC	35 %
Manitol	34.75 %

Las formas de dosificación sólidas de octreótida se produjeron mediante el siguiente método:

1. La octreótida se liofilizó con los agentes estabilizantes (histidina, metionina y ácido cítrico) y manitol como agente de carga, para producir una matriz liofilizada;
- 5 2. La matriz liofilizada (30.25 % p/p) se agregó a CMC (35 % p/p) y manitol (35.75 % p/p) y se mezcló en bolsas para producir una mezcla;
3. La mezcla se mezcló con agua en una extrusora de doble tornillo con una matriz del diámetro requerido para producir un extruido;
- 10 4. El extruido se cortó en varillas largas (aproximadamente 10 cm de longitud) y se secó durante 3 horas en un horno de convección a 50 °C;
5. A continuación, las varillas se secaron aún más en un horno de vacío a 60 °C hasta alcanzar una resistencia a la compresión adecuada;
6. Las varillas se cortaron aún más para formar formas de dosificación individuales de 4 mm de longitud.
- 15 Este método produjo formas de dosificación con una resistencia a la compresión de >130 MPa cuando se secaron al vacío durante al menos 48 horas.

Tabla 1: Datos de secado de octreótida

Tiempo en horno de vacío a +50 °C (horas)	Contenido de humedad (%)	Resistencia a la compresión (MPa)
0	6.0	52
24	3.8	117
48	2.9	139
72	1.7	145
96	1.4	154
114	1.0	168

- 20 Para obtener los datos de secado de la tabla 1, se llevó a cabo la etapa 6 del método anterior después de variar los tiempos de secado en el horno de vacío (etapa 5) y se obtuvieron formas de dosificación de 2 mm de longitud (en lugar de 4 mm) ya que la resistencia a la compresión se prueba en muestras de 2 mm. Para medir la resistencia a la compresión, las muestras de octreótida de 2 mm de longitud se comprimieron entre dos placas de metal y se midió y registró la fuerza necesaria para romper la muestra. Los datos de la tabla 1 muestran que, a medida que aumenta la resistencia a la compresión, se reduce la humedad en el producto, medida mediante análisis termogravimétrico (TGA). Al medir la humedad mediante TGA, se controla la pérdida de peso de cada muestra durante una rampa de temperatura.
- 25

Ejemplo 2 - Formulación de PTH 1-34

Mezcla de componentes utilizada para producir la matriz liofilizada (FDM):

Excipiente	% p/p de la mezcla	% p/p de la preparación a granel
PTH 1-34	2.66	0.93
Manitol	65.74	22.95
Histidina	16.64	5.82

Metionina	0.78	0.27
EDTA	1.22	0.43
NaOH	1.83	0.64
Cisteína	7.42	2.60
Ácido cítrico monohidrato	3.71	1.31

Preparación a granel:

Excipiente	% p/p de la preparación a granel
FDM	35 %
CMC	10 %
Manitol	24 %
Dextrano	30 %
Tween 20	1 %

Las formas de dosificación sólidas de PTH 1-34 se produjeron mediante el siguiente método:

- 5 1. La PTH 1-34 se liofilizó con los agentes estabilizantes (histidina, metionina, EDTA, NaOH, cisteína y ácido cítrico monohidrato) y manitol como agente de carga, para producir una matriz liofilizada;
2. La matriz liofilizada (35 % p/p) se agregó a CMC (10 % p/p), manitol (24 %), dextrano (30 % p/p) y Tween 20 (1 % p/p) y se mezcló en bolsas para producir una mezcla;
- 10 3. La mezcla se mezcló con agua en una extrusora de doble tornillo con una matriz del diámetro requerido para producir un extruido;
4. El extruido se cortó en varillas y se secó durante 3 horas en un horno de convección a 50 °C;
5. A continuación, las varillas se secaron aún más en un horno de vacío a 60 °C hasta alcanzar una resistencia a la compresión adecuada;
6. Las varillas se cortaron aún más para formar formas de dosificación individuales de 4 mm de longitud.
- 15 Este método produjo formas de dosificación con una resistencia a la compresión de >100 MPa cuando se secaron al vacío durante al menos 41 horas.

Tabla 2: Datos de secado para PTH 1-34

Tiempo en horno de vacío a +50 °C (horas)	Contenido de humedad (%)	Resistencia a la compresión (MPa)
0	5.6	45
17	3.5	97
23	3.5	98
41	2.9	110
65	2.8	117
72	2.7	114
138	1.9	125
161	1.7	122

185	2.2	120
-----	-----	-----

Para obtener los datos de secado de la tabla 1, se llevó a cabo la etapa 6 del método anterior después de variar los tiempos de secado en el horno de vacío (etapa 5) y se obtuvieron formas de dosificación de 2 mm de longitud (en lugar de 4 mm) ya que la resistencia a la compresión se prueba en muestras de 2 mm. Para medir la resistencia a la compresión, las muestras de PTH 1-34 de 2 mm de longitud se comprimieron entre dos placas de metal y se midió y registró la fuerza necesaria para romper la muestra. Los datos de la tabla 2 muestran que a medida que se reduce la humedad en el producto, medida mediante análisis termogravimétrico (TGA), aumenta la resistencia a la compresión. Al medir la humedad mediante TGA, se controla la pérdida de peso de cada muestra durante una rampa de temperatura.

10 Ejemplo 3: Formulación de exenatida

Mezcla de componentes utilizada para producir la matriz liofilizada (FDM):

Excipiente	% p/p de la mezcla	% p/p de la preparación a granel
Exenatida	1.50	0.50
Manitol	70.50	24.70
Histidina	16.60	5.81
Metionina	0.77	0.27
EDTA	1.40	0.49
NaCl	1.83	0.64
Cisteína	7.40	2.59

Preparación a granel:

Excipiente % p/p de preparación a granel

Excipiente	% p/p de la preparación a granel
FDM	35 %
CMC	10 %
Manitol	25 %
Dextrano	30 %

15

Las formas de dosificación sólidas de exenatida se produjeron mediante el siguiente método:

- La exenatida se liofilizó con los agentes estabilizantes (histidina, metionina, EDTA, NaCl y cisteína) y manitol como agente de carga, para producir una matriz liofilizada;

20

- La matriz liofilizada (35 % p/p) se agregó a CMC (10 % p/p), manitol (25 %), dextrano (30 % p/p) y se mezcló en bolsas para producir una mezcla;

- La mezcla se mezcló con agua en una extrusora de doble tornillo con una matriz del diámetro requerido para producir un extruido;

- El extruido se cortó en varillas y se secó durante 3 horas en un horno de convección a 50°C;

25

- Las varillas se secaron posteriormente en un horno de vacío a 60 °C hasta alcanzar una resistencia a la compresión adecuada;

- Las varillas se cortaron aún más para formar formas de dosificación individuales de 4 mm de longitud.

Ejemplo 4: Formulación de octreótida

- Mezcla de componentes utilizada para preparar la matriz seca (DM):

Excipiente	% p/p de la mezcla	% p/p de la preparación a granel
Acetato de octreótida	80	<u>72</u>
Manitol o excipiente alternativo	20	18

- Preparación a granel:

Excipiente	% p/p de la preparación a granel
DM	90
CMC	5
Manitol	5

- 5
1. Se secó octreótida (80 %) con excipientes (20 %) - manitol con uno o más excipientes opcionales adicionales dentro de ese 20 %, para producir una matriz seca (100 %)
 2. La matriz seca (90 % p/p) se agregó a CMC (5 % p/p) y manitol (5 % p/p) y se mezcló en bolsas para producir una mezcla de forma de dosificación sólida (100 % p/p - formulación total) con 72 % de péptido.

Ejemplo 5: Formulación de liraglutida

- 10
- Mezcla de componentes utilizada para preparar la matriz seca (DM):

Excipiente	% p/p de la mezcla	% p/p de la preparación a granel
Liraglutida	80	<u>60</u>
Manitol o excipiente alternativo	20	15

- Preparación a granel:

Excipiente	% p/p de la preparación a granel
DM	75
CMC	20
Manitol	5

- 15
1. Se secó liraglutida (80 %) con excipientes (20 %) - manitol con uno o más excipientes opcionales dentro de ese 20 %, para producir una matriz seca (100 %)
 2. La matriz seca (90 % p/p) se agregó a CMC (5 % p/p) y manitol (5 % p/p) y se mezcló en bolsas para producir una mezcla de forma de dosificación sólida (100 % p/p - formulación total) con 60 % de péptido.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida para inyección sin aguja que tiene un contenido de humedad del 5 % (p/p) o menos, comprendiendo la forma de dosificación sólida:
5 una matriz seca que incluye al menos un primer excipiente y de 0.01 a 50 % (p/p) o más de 50 % y hasta 80 % (p/p) de una proteína terapéutica o péptido terapéutico; y uno o más excipientes adicionales y al menos 5 % (p/p), basado en el peso total de la forma de dosificación sólida de carboximetilcelulosa (CMC) mezclada en la forma de dosificación, en la que la forma de dosificación tiene un ancho de 0.5 mm a 2 mm,
caracterizada porque la resistencia a la compresión de la forma de dosificación es de al menos 80 MPa.
2. Un método de producción de la forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
10 producir una matriz seca que comprende al menos un primer excipiente y entre un 0.01 y un 50 % (p/p) o más del 50 % y hasta un 80 % (p/p) de una proteína terapéutica o un péptido terapéutico;
agregar al menos 5 % (p/p) de carboximetilcelulosa (CMC) en base al peso total de la dosis sólida y uno o más excipientes adicionales para crear una mezcla;
15 agregar agua a la mezcla para hacer una pasta;
extruir la pasta para formar un producto extruido;
secar el producto extruido; y
cortar el producto extruido para formar una forma de dosificación sólida con un ancho de 0.5 mm a 2 mm.
3. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que el contenido de humedad está entre
20 2 % y 3 % (p/p).
4. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el al menos el primer excipiente y/o al menos uno o más excipientes adicionales es un agente de carga.
5. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 4, en la que el agente de carga es un poliol.
6. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 5, en la que el agente de carga es manitol.
- 25 7. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 a 6, en la que el ancho de la forma de dosificación es de 1 mm o menos, preferiblemente 0.85 mm.
8. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que la longitud de la forma de dosificación es desde 2 a 6 mm, preferiblemente 4 mm.
9. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8
30 anteriores, en la que la resistencia a la compresión de la forma de dosificación es al menos 100 MPa.
10. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 9, en la que el peso total de la forma de dosificación sólida es de 5 mg o menos.
11. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10 o cualquier reivindicación anterior, en la que la proteína terapéutica es un péptido.
- 35 12. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 11, en la que el péptido se selecciona preferiblemente entre octreótida, fragmento de hormona paratiroidea PTH 1-34, exenatida o liraglutida.
13. Una forma de dosificación sólida como se define en la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno.
- 40 14. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 13, en la que el péptido es octreótida y el uso es el tratamiento o prevención de tumores intestinales o tumores carcinoides metastásicos o acromegalia.
15. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 13, en la que el péptido es la hormona paratiroidea (PTH) o un fragmento de la misma y el uso es el tratamiento o prevención de quistes óseos solitarios o hipoparatiroidismo.
- 45 16. Una forma de dosificación sólida según la reivindicación 13, en la que el péptido es exenatida o liraglutida y el uso es el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

17. Un dispositivo de administración de fármacos o un fármaco envasado para su uso con un dispositivo de administración de fármacos que comprende una forma de dosificación sólida según cualquier reivindicación anterior numerada del 1 o 3 a la 16.