

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA

2 Datos del Solicitante

Nombre:	IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	301 Binney Street, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 516861774965-

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.	NN	516861774965
2.	FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED	NN	516861774966

4	Datos del Inventor			
Nombre:		Angelika FRETZEN	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		7 Avon Street, Somerville, MA 02143, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - SOMERVILLE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ NIT ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	FRETZEN Angelika	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	CURRIE Mark, G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	HASHASH Ahmad	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	DEDHIYA Mahendra	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	MO Yun	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6.	CHHETTRY Anil	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
7.	MILLER Matthew	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
8.	SANGHVI Ritesh	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
9.	BARI Mohammad Mafruhul	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
10.	GRILL Andreas	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		

6		Datos Inventor(es)		
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	SOMERVILLE	7 Avon Street, Somerville, MA 02143, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	STERLING	18 Hall Avenue Sterling, MA 01564, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	SOUTHBOROUGH	5 Oland Lane, Southborough, MA 01772, Estados Unidos de América.
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	POMONA	1 Lea Court, Pomona, NY 10970, Estados Unidos de América.
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	COMMACK	60 Fairfield Way, Apt. 1, Commack, NY 11725, Estados Unidos de América.
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	HOLTSVILLE	11 Hickory Hill Drive, Holtsville, NY 11742, Estados Unidos de América.
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	NEW YORK	84-120 Austin Street, Apt. 2, Kew Gardens, NY 11415, Estados Unidos de América.

8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	COMMACK	40 Fairfield Way, Apt. 12, Commack, NY 11725, Estados Unidos de América.
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	NEW YORK	14 Virginia Road, Lake Grove, NY 11755, Estados Unidos de América.
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	HAUPPAUGE	5 June Street, Hauppauge, NY 11788, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/069838	Fecha Solicitud:	11/12/2014
Número Publicacion:		WO 2015/089326 A1	Fecha Publicacion:	18/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	

	(33) País de origen	Código del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/914,951	11/12/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/914,952	11/12/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		94	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☒ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas de liberación retardada que comprenden linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de esta, así como a diversos métodos y procedimientos para la preparación y el uso de las composiciones.

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica la prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) para la solicitud provisional de patente de los EE. UU. núm. 61/914,951 presentada el 11 de diciembre de 2013, y para la solicitud provisional de patente de los EE. UU. núm. 61/914,952 presentada el 11 de diciembre de 2013, cuyos contenidos se incorporan por este medio como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

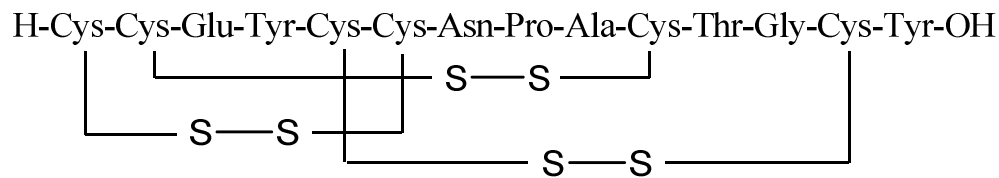
Esta solicitud incorpora como referencia en su totalidad el listado de secuencias titulado "IW140PCT1_ST25.txt" (578 bytes) que se modificó el pasado 11 de diciembre de 2014 y se presentó electrónicamente con la presente solicitud.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han usado diversas técnicas de formulación para desarrollar composiciones de liberación retardada de los agentes farmacéuticamente activos, que incluyen el uso de revestimientos entéricos o polímeros sensibles al pH. Sin embargo, los componentes específicos de estas composiciones varían mucho y dependen en gran medida de que, particularmente, el agente farmacéuticamente activo y las propiedades deseadas. Por ejemplo, la formulación debe ser compatible con el agente farmacéuticamente activo y proporcionar, además, las propiedades de rendimiento de la disolución y estabilidad necesarias.

Las patentes de los EE. UU. 7,304,036 y 7,371,727, incorporadas en la presente descripción como referencia, describen los péptidos que actúan como agonistas del receptor de la guanilato ciclase C (GC-C) para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales (GI). Un péptido particular descrito es la linaclotida, que consiste

en la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr. La linaclotida tiene la estructura química de:



La linaclotida se administra por vía oral y se ha aprobado en los EE. UU. por la FDA para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-c) y el estreñimiento crónico idiopático (CIC). En los seres humanos, la linaclotida ha demostrado que influye en la fisiología GI, que incluye la reducción de dolor visceral, la reducción de la hinchazón y el aumento del tránsito GI, que puede conducir a una frecuencia de las heces aumentada y una consistencia de las heces mejorada. La linaclotida administrada por vía oral actúa localmente mediante la unión a y activación de los receptores de la GC-C en la superficie luminal del intestino. El receptor de la GC-C es un regulador clave de la función intestinal en los mamíferos y se encuentra a lo largo de la superficie luminal del intestino. El receptor de la GC-C responde a las hormonas endógenas, guanilina y uroguanilina, y a los péptidos bacterianos entéricos de la familia de la enterotoxina termoestable (péptido ST). Cuando la linaclotida se une al receptor de la GC-C, hay una elevación del segundo mensajero, GMP cíclico (c-GMP), y un aumento en la secreción de cloruro y bicarbonato, lo que resulta en un aumento en la secreción de fluido intestinal y la reducción del dolor.

Aprobado por la FDA, la linaclotida se administra en una formulación de cápsula oral, sólida, de liberación inmediata fabricada mediante el llenado de las bolillas estratificadas con el fármaco dentro de las cápsulas de gelatina. Debido a la alta expresión de los receptores de la GC-C a lo largo del tracto GI, la linaclotida de una formulación de liberación inmediata activa el receptor de la GC-C a partir del tracto GI superior, lo que resulta en una cantidad significativa de fluido intestinal que se lleva al tracto GI inferior. Para reducir o mitigar este efecto, se necesitan composiciones de liberación retardada que se han dirigido a la liberación de la linaclotida en el segmento distal o inferior del tracto gastrointestinal. Orientar la liberación de la linaclotida al GI inferior puede ayudar a evitar el exceso de secreción de líquido, pero al mismo tiempo mantener o mejorar la eficacia de la linaclotida para el tratamiento de los síntomas abdominales e intestinales de los trastornos gastrointestinales.

Se calcula que 13 millones de adultos en los EE. UU. tienen IBS-c y 35 millones de adultos tienen CIC. Aproximadamente 15 millones de adultos sufren, además, de IBS-m. Actualmente, 6,3 millones de adultos buscan cuidado y no se satisfacen con los tratamientos actuales para el IBS-m. El dolor abdominal o visceral es un síntoma predominante reportado por pacientes que sufren de IBS, CIC, y otros trastornos gastrointestinales. Como resultado, existe una necesidad de terapias que proporcionan un mejor alivio del dolor visceral y una tolerancia mayor para los adultos que sufren de IBS-c, IBS-m, y CIC.

Se ha demostrado previamente que la linaclotida reduce el dolor visceral que se piensa es mediado por el aumento de cGMP en el tracto GI. Los estudios en animales han demostrado que la linaclotida administrada por vía oral puede tratar el dolor visceral que se origina en el tracto GI inferior. Sin embargo, debido al ambiente reductor del tracto intestinal, se cree que gran parte de la dosis oral de la linaclotida se degrada antes de alcanzar el colon distal. En voluntarios humanos tratados con linaclotida, aproximadamente solo el 5 % de la dosis oral se encuentra en las heces. Las composiciones de liberación retardada ("DR") de linaclotida que se dirigen a la GI inferior puede mejorar la eficacia de la linaclotida para aliviar el dolor asociado con diversos trastornos GI al permitir el suministro de una dosis superior de linaclotida en el colon. Tales composiciones de DR de la linaclotida pueden tener el potencial de liberar la linaclotida predominantemente (o totalmente) en el GI inferior. Como resultado, por ejemplo, la formulación o composición DR puede tener una capacidad aumentada para tratar los trastornos asociados al GI inferior. Además, puede tener una capacidad para causar incidencias inferiores de eventos adversos (tal como la diarrea) que la forma de dosificación de liberación inmediata, p. ej., porque puede causar, generalmente, la secreción de fluido intestinal inferior mediante la no activación de los receptores de la GC-C en el GI superior. Esto puede ocurrir mientras que se mantiene o incluso se mejora la eficacia de la linaclotida para el tratamiento de síntomas de trastornos GI, tal como el dolor.

A pesar de la necesidad de composiciones de liberación retardada de linaclotida, existen dificultades en la preparación de tales formulaciones debido a la inestabilidad química intrínseca de la linaclotida, por ejemplo, por las reacciones de degradación inducida por la humedad, tales como hidrólisis, desamidación, isomerización, y multimerización. Estas dificultades pueden exacerbarse cuando se producen formulaciones que tienen dosificaciones inferiores de linaclotida.

En consecuencia, existe una necesidad continua y existente de composiciones de liberación retardada que proporcionan suministro estable y fiable de la linaclotida a áreas específicas del tracto gastrointestinal.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formas de dosificación oral estables, sólidas, de la linaclotida que exhiben liberación retardada de linaclotida en el tracto gastrointestinal inferior. Además, la presente invención proporciona métodos para tratar las afecciones mediante la administración de estas composiciones de liberación retardada. Las composiciones de liberación retardada de la presente invención se pueden usar para tratar varias afecciones, pero es particularmente adecuada para tratar trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable ("IBS") (p. ej., IBS con estreñimiento "IBS-c", IBS con diarrea "IBS-d", o IBS mezclado con estreñimiento y diarrea "IBS-m"), estreñimiento (p. ej., estreñimiento crónico idiopático), cáncer de colon, diverticulitis, cistitis intersticial, y dolor abdominal o visceral.

De acuerdo con algunas modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento de trastorno gastrointestinal o dolor, los métodos comprenden administrar a un paciente que lo necesita una composición descrita en la presente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el perfil de liberación a diversos pH para composiciones de tabletas de liberación retardada que comprenden 100 µg de linaclotida.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación a diversos pH para composiciones de tabletas de liberación retardada que comprenden 25 µg de linaclotida.

La Figura 3 muestra un perfil de disolución para una cápsula de linaclotida resistente al ácido con y sin revestimiento

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las formas de dosificación oral de liberación retardada de la linaclotida (colectivamente, "DR") se proporcionan en la presente invención. Hasta ahora, la formulación de linaclotida solamente aprobada es una cápsula que exhibe liberación inmediata ("IR"). Estas formas de dosificación IR liberan la mayoría o la totalidad de la linaclotida contenida en estas en el GI superior. Esto, a su vez, provoca la activación del receptor de la GC-C y la secreción de fluidos tanto en el tracto GI superior como en una extensión menor en el tracto GI inferior. La diferencia entre la activación en el GI superior e inferior y la secreción de fluidos por la forma de dosificación IR se debe, en parte, al hecho de que la linaclotida (una vez liberada de la forma de dosificación) se somete a la digestión proteolítica y pierde parte o toda la capacidad para activar los receptores GC-C, particularmente en el momento en que alcanza el tracto GI inferior (tales como, íleon, íleon terminal, válvula ileocecal, o colon).

Las formas de dosificación DR descritas en la presente liberan la mayoría o la totalidad de la linaclotida contenida en estas dentro del GI inferior, tal como en la proximidad de la válvula ileocecal, o en el colon (y menos o ninguna liberación en el estómago, duodeno y/o yeyuno). Por lo tanto, las formas de dosificación de la invención tienen una capacidad de lograr menor secreción de fluidos, generalmente, que las formas de dosificación IR en el tracto GI superior, mientras que mejora o todavía mantiene una excelente eficacia para el tratamiento de IBS-c, CIC, y para modular la señalización sensorial del dolor gastrointestinal. Los pacientes con IBS se quejan de dolor abdominal en el cuadrante inferior izquierdo, como un síntoma de su enfermedad, por lo que se cree que el dolor de IBS se origina en el colon. Además, las formas de dosificación DR se creen que son ideales para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con GI inferior. Debido a que las formas de dosificación DR no liberarán cualquier (o un pequeño porcentaje) de su linaclotida en el estómago y tracto GI superior (que puede causar la digestión rápida de la linaclotida), algunas modalidades preferidas de la forma de dosificación DR incorporarán baja dosis de linaclotida (como se compara con las cantidades en la forma IR aprobada), pero que mantendrá los mismos niveles de eficacia como el IR en el tratamiento de los síntomas de IBS-c y CIC.

Generalmente, el receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C) es un receptor transmembrana que se encuentra en la superficie apical de las células epiteliales en el estómago y el intestino. El receptor tiene un dominio de unión al ligando extracelular, una región transmembrana y un dominio C-terminal de guanilato

ciclasa. Cuando un ligando se une al dominio extracelular de la GC-C, el dominio catalítico intracelular cataliza la producción de GMPc a partir de GTP. In vivo, este aumento de cGMP intracelular inicia una cascada de eventos que conduce a la secreción aumentada de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal, pH luminal aumentado, absorción luminal de sodio disminuida, secreción de fluido aumentada, y la aceleración del tránsito intestinal. cGMP se secreta bidireccionalmente desde el epitelio hacia la mucosa y lumen. Normalmente, el pH del tracto GI aumenta gradualmente desde el estómago (pH 1,5-3) hasta el íleon terminal (pH 7-8) antes de que caiga en el colon a pH 5,5-7,0.

La linaclotida se une al receptor intestinal de la GC-C, que es un regulador del equilibrio de líquidos y electrolitos en el intestino. La linaclotida es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácido Cys₁ Cys₂ Glu₃ Tyr₄ Cys₅ Cys₆ Asn₇ Pro₈ Ala₉ Cys₁₀ Thr₁₁ Gly₁₂ Cys₁₃ Tyr₁₄. Cualquier forma deseada de la linaclotida puede usarse en la composición, por ejemplo, cualquier sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del péptido, cualquier forma aislada y/o purificada de esta, o cualquier forma de disulfuro de esta. La linaclotida tiene enlaces disulfuro entre Cys₁ y Cys₆, Cys₂ y Cys₁₀, y Cys₅ y Cys₁₃.

Las composiciones de DR que contienen linaclotida se pueden usar para tratar una variedad de trastornos. En varias modalidades, el paciente sufre de un trastorno gastrointestinal; el paciente sufre de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: trastornos de motilidad gastrointestinal, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, reflujo duodenogástrico, dispepsia, dispepsia funcional, dispepsia no n ulcerosa, un trastorno gastrointestinal funcional, pirosis funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), gastroparesis, síndrome del intestino irritable (p. ej., síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (IBS-d), síndrome del intestino irritable estreñimiento predominante (IBS-c) y/o síndrome del intestino irritable alternante o mixto (IBS-m)), íleo posoperatorio, colitis ulcerativa, estreñimiento crónico, estreñimiento, cistitis intersticial, prostatitis, dolor testicular, síndrome de vejiga dolorosa, endometriosis, vulvodinia, dolor rectal, enfermedad o dolor diverticular, dolor asociado con trastornos GI, y trastornos y afecciones asociadas con el estreñimiento (p. ej., estreñimiento asociado con el uso de analgésicos opiáceos, estreñimiento posquirúrgico, y estreñimiento asociado con trastornos neuropáticos así como otras afecciones y trastornos descritos en la presente descripción). El paciente puede diagnosticarse con un trastorno gastrointestinal funcional (p. ej., IBS-c) de acuerdo con los criterios de Roma (p. ej., Roma II).

En algunas modalidades, la composición DR comprende bolillas con revestimiento entérico que comprenden un revestimiento polimérico sensible al pH que se aplica a las bolillas del núcleo que se han revestido con linaclotida y la subcapa potencial polimérica. En otras modalidades, las bolillas con revestimientos entéricos y subcapa protectora y pueden llenarse aun más en cápsulas para alcanzar las dosificaciones farmacéuticas unitarias deseadas. En algunas modalidades, el polímero actúa como un estabilizador, revestimiento de protección, o como un agente formador de película dentro de la composición de liberación retardada. En otras modalidades, la composición DR comprende tabletas con revestimiento entérico que comprenden un núcleo de tableta de liberación inmediata y que contiene una dosis unitaria de linaclotida que se disuelve solo bajo condiciones de pH del segmento distal del intestino. En otras modalidades, la composición DR comprende una gelatina revestida entérica o una cápsula HPMC, y alcanza la desintegración de la cápsula en el tracto GI inferior. En algunas modalidades, el revestimiento entérico o funcional se selecciona de entre los copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®); succinato acetato de celulosa (CAS); ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP); PVA; PVP; PVP-LP, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS); ftalato de acetato de polivinilo (PVAP); copolímeros de ácido metacrílico-metil metacrilato; alginato de sodio y ácido esteárico; goma de guar; y carbómeros. En otras modalidades, el revestimiento entérico se selecciona de Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC o una mezcla de estos.

Las composiciones de liberación retardada pueden incluir cualquier cantidad eficaz de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 0,05 µg a 6 mg de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 1 µg a 2 mg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende de 25 µg a 2 mg de linaclotida, por ejemplo, de 50 µg a 1 mg de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 0,1 µg a 90 µg de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 0,1 µg a 45 µg de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 0,1 µg a 25 µg de linaclotida. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende de 36 µg a 290 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 0,05 µg, 0,1 µg, 0,15 µg, 0,25 µg, 0,5 µg, 0,75 µg, 1 µg, 1,5 µg, 2 µg, 2,5 µg, 3 µg, 3,5 µg, 4 µg, 4,5 µg, 5 µg, 7,5 µg, 9 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 36 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 60 µg, 72 µg, 75 µg, 90 µg, 100 µg, 145 µg, 150 µg,

200 µg, 250 µg, 290 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg, 579 µg, 600 µg, 650 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 850 µg, 900 µg, 950 µg o 1 mg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende de 100 µg a 600 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 290 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg o 600 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 9 µg, 10 µg, 15 µg, 36 µg, 72 µg, 75 µg, 145 µg, 290 µg, 579 µg o 600 µg de linaclotida.

En algunas modalidades, la composición comprende 9 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 10 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 25 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 50 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 75 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 100 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 150 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 145 µg de linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende 290 µg de linaclotida.

Se ha encontrado, en algunas modalidades, que la estabilidad de las composiciones de liberación retardada de linaclotida puede aumentarse o mejorarse mediante la inclusión en las composiciones de una cantidad adecuada de un componente de amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, aminoácido), un componente catiónico (*p. ej.*, catión metálico), y/o un componente polimérico. Estos componentes aumentan o mejoran la estabilidad de las composiciones de liberación retardada de linaclotida, por ejemplo, mediante la prevención, alivio, y/o disminución de la degradación de linaclotida dentro de la composición (*p. ej.*, debido a las reacciones de degradación por humedad, *p. ej.*, hidrólisis, deamidación, y/o reacciones de multimerización). Por ejemplo, se ha encontrado en algunas modalidades que la adición o inclusión de una cantidad adecuada de un catión (*p. ej.*, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) en la composición aumenta la estabilidad de la composición frente a la degradación oxidativa de la linaclotida. Además, en algunas modalidades se encontró que la inclusión de una cantidad adecuada de una amina primaria estéricamente impedida para un ejemplo en forma de un aminoácido (*p. ej.*, histidina) en la composición aumenta la estabilidad de la composición contra, por ejemplo, la adición nucleófila de formaldehído o un equivalente de formaldehído al N-terminal de la linaclotida, *p. ej.*, al actuar como un depurador, y/o mediante la regulación de la composición. Además, se ha encontrado en algunas modalidades que la inclusión tanto de una amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, histidina) como un catión (*p. ej.*, Ca^{2+}) en cantidades adecuadas en la composición aumenta la estabilidad de la

composición contra la formación de hidrólisis y productos de formaldehído (Cys¹-IMD) de la linaclotida. En algunas modalidades se ha encontrado, además, que la inclusión de una cantidad adecuada de un polímero (*p. ej.*, pirrolidona de polivinilo o alcohol de polivinilo) en la composición de liberación retardada aumenta la estabilidad de la composición, por ejemplo, mediante la disminución de la movilidad y/o reactividad de la linaclotida dentro de la composición, *p. ej.*, para formar un complejo o matriz (*p. ej.*, una matriz vítrea y/o rígida) con la linaclotida (*p. ej.*, por reacción de vitrificación), mediante la prevención o la disminución de la formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de la linaclotida y el agua, y/o mediante la mejora de la integridad estructural tridimensional de la linaclotida.

En este sentido, se ha encontrado en algunas modalidades que la combinación de la linaclotida en una composición farmacéutica de liberación retardada con concentraciones específicas o relaciones molares de catión y amina primaria estéricamente impedida produce un aumento sinérgico o mejoría en la estabilidad de la linaclotida dentro de la composición, por ejemplo, en comparación con las composiciones similares que no contienen el catión y/o amina primaria estéricamente impedida y/o las mismas concentraciones de estos componentes. En algunas modalidades, la composición puede comprender cualquier cantidad estabilizadora de un componente de amina primaria estéricamente impedida. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 400:1 y 1:1. En otras modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 200:1 y 50:1. En otras modalidades, la composición puede comprender una relación molar de amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, aminoácido) a linaclotida entre 100:1 y 1:100. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 1:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 90:1 y 2:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 80:1 y 5:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 70:1 y 10:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 60:1 y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 50:1 y 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 40:1 y 20:1. En algunas

modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 25:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 50:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 100:1 y 70:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 5:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 10:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 25:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida de al menos 40:1.

Las aminas primarias impedidas estéricamente adecuadas para incluir en la composición de liberación retardada son, por ejemplo, aminoácidos de origen natural (*p. ej.*, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, meglumina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina), aminoácidos sintéticos (*p. ej.*, lantionina, teanina o 1-amino ciclohexano), amino azúcares (*p. ej.*, quitosano o glucosamina), o combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, asparagina, glutamina, ácido glutámico, histidina, cisteína, alanina, serina, treonina, tirosina, prolina, triptófano, o una combinación o mezcla de estos.

En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, alanina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, metionina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un aminoácido seleccionado de leucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende leucina, metionina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende leucina, isoleucina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende leucina, alanina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende leucina. En algunas modalidades, la composición comprende isoleucina. En algunas modalidades, la composición comprende metionina. En algunas modalidades, la composición comprende alanina. En algunas modalidades, la composición comprende histidina.

La composición de liberación retardada puede comprender cualquier cantidad estabilizante de un catión (p. ej., catión de metal). En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 300:1 y 1:1. En otras modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 250:1 y 30:1. En otras modalidades, la composición puede comprender una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 1:100. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 1:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 90:1 y 2:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 80:1 y 5:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 70:1 y 10:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 60:1 y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 50:1 y 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 40:1 y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 25:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición

comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 50:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 70:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 5:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 10:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 20:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 25:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 30:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos y 60:1.

Cualquier catión(es) adecuado(s) se pueden incluir en la composición, por ejemplo, cualquier catión metálico o catión orgánico adecuado. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico seleccionado de calcio, potasio, magnesio, zinc, aluminio, hierro, estaño, manganeso, cromo, cobalto, níquel, bario, sodio, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico seleccionado de calcio, potasio, magnesio, zinc, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, bario, sodio, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico seleccionado de aluminio, calcio, potasio, sodio, magnesio, manganeso, zinc, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico seleccionado de calcio, magnesio, manganeso, zinc, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico divalente. En algunas modalidades, la composición comprende un catión metálico divalente seleccionado de Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende Mg^{2+} . En algunas modalidades, la composición comprende Ca^{2+} . En algunas modalidades, la composición comprende Zn^{2+} . En algunas modalidades, la composición comprende aluminio.

Además, el catión metálico se puede añadir a la composición en cualquier forma adecuada, por ejemplo, cualquier sal farmacéuticamente aceptable con cualquier contraión apropiado. Las sales metálicas adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, cloruro de magnesio, acetato de magnesio, acetato de zinc, cloruro de zinc, o mezclas de estas. En algunas

modalidades, la composición comprende cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato de zinc, o cualquier combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende cloruro de calcio. En algunas modalidades, la composición comprende cloruro de magnesio. En algunas modalidades, la composición comprende acetato de zinc. Los cationes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, hidróxido de amonio, D-arginina, L-arginina, t-butilamina, hidruro de acetato de calcio, carbonato de calcio, calcio DL-malato, hidróxido de calcio, colina, etanolamina, etilendiamina, glicina, L-histidina, L-lisina, hidróxido de magnesio, N-metil-D-glucamina, clorhidrato de L-ornitina, hidróxido de potasio, clorhidrato de procaína, L-prolina, piridoxina, L-serina, hidróxido de sodio, DL-triptófano, trometamina, L-tirosina, L-valina, carnitina, taurina, malato de creatina, arginina alfa cetoglutarato, ornitina alfa cetoglutarato, acetato de espermina, cloruro de espermina, o combinaciones o mezclas de estos. En algunas modalidades, el catión orgánico se selecciona del grupo que consiste en N-metil D-glucamina, colina, arginina, lisina, procaína, trometamina (TRIS), espermina, N-metil-morfolina, glucosamina, N,N-bis(2-hidroxietil) glicina, diazabicycloundeceno, creatina, éster etílico de arginina, amantadina, rimantadina, ornitina, taurina, citrulina, o una combinación o mezcla de estos.

La composición puede contener cualquier cantidad estabilizadora de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 25 % en peso de un polímero en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 10 % en peso de un polímero en relación con el peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende entre 2 y 4 % en peso de un polímero en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 75 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 55 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 35 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 30 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 25 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 25 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 5 y 25 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 10 y 25 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 15 y 25 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 22 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 22 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición

comprende entre 5 y 22 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 10 y 22 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 20 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 20 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 5 y 20 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 10 y 20 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,01 y 15 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,01 y 10 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,01 y 5 % en peso de un polímero. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 95 % en peso, por ejemplo, entre 5 y 95 % en peso, entre 15 y 95 % en peso, entre 25 y 95 % en peso, entre 35 y 95 % en peso, entre 45 y 95 % en peso, entre 0,1 y 85 % en peso, entre 1 y 85 % en peso, entre 5 y 85 % en peso, entre 15 y 85 % en peso, entre 25 y 85 % en peso, entre 35 y 85 % en peso, entre 0,1 y 80 % en peso, entre 1 y 80 % en peso, entre 5 y 80 % en peso, entre 15 y 80 % en peso, entre 25 y 80 % en peso, entre 35 y 80 % en peso, entre 0,1 y 75 % en peso, entre 1 y 75 % en peso, entre 5 y 75 % en peso, entre 15 y 75 % en peso, entre 25 y 75 % en peso, entre 35 y 75 % en peso, entre 0,1 y 65 % en peso, entre 1 y 65 % en peso, entre 5 y 65 % en peso, entre 15 y 65 % en peso, entre 25 y 65 % en peso, entre 35 y 65 % en peso, entre 0,1 y 60 % en peso, entre 1 y 60 % en peso, entre 5 y 60 % en peso, entre 15 y 60 % en peso, entre 25 y 60 % en peso o entre 35 y 60 % en peso de un polímero.

En algunas modalidades, el polímero actúa como un estabilizador, revestimiento de protección, o como un agente formador de película dentro de la composición de liberación retardada. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una relación molar del polímero (p. ej., PVP o PVA) a linaclotida entre 80:1 y 300:1, por ejemplo, entre 100:200:1, entre 110:1 y 190:1, o incluso entre 120:1 y 180:1. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una relación molar del polímero (p. ej., PVP o PVA) a linaclotida mayor que aproximadamente 80:1, por ejemplo, mayor que aproximadamente 100:1, o incluso mayor que aproximadamente 120:1. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una relación en peso del polímero (p. ej., PVP o PVA) a linaclotida entre 10:1 y 300:1, por ejemplo, entre 80:1 y 200:1, entre 100:1 y 180:1, o incluso entre 110:1 y 150:1. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una relación en peso del polímero (p. ej., PVP o PVA) a linaclotida entre 100:1 y 500:1,

por ejemplo, entre 200:1 y 400:1, entre 250:1 y 350:1, o incluso entre 300:1 y 350:1.

Los polímeros adecuados para incluir en las composiciones de liberación retardada son, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), alcohol polivinílico peróxido inferior (PVA-LP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, polímeros de metacrilato, ciclodextrina, dextrina, dextrana, ácido poliacrílico, quitosano, goma guar, goma de xantano, óxido de polietileno (*p. ej.*, óxido de polipropileno polietileno), poli(vinilsulfonato de sodio), polietilenglicol, poli(arginina), policarbofilo, polivinilpirrolidona-co-vinil acetato, un poloxámero (*p. ej.*, productos Pluronic® disponibles de BASF), alginato, trehalosa, sacarosa, inulina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende un polímero seleccionado de PVP, PVA, polímeros de metacrilato, ciclodextrina, dextrana, ácido poliacrílico, quitosano, goma guar, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(arginina), policarbofilo, polivinilpirrolidona-co-vinil acetato, un poloxámero, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende PVP, PVA, óxido de polietileno, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende PVP, PVA, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende PVP. En algunas modalidades, la composición comprende PVA.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende dos o más agentes estabilizantes. Por ejemplo, la composición puede incluir una cantidad estabilizante de un polímero y una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida. Además, la composición puede incluir una cantidad estabilizante de un polímero y una cantidad estabilizante de un catión (*p. ej.*, catión metálico). Además, la composición puede incluir una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida y una cantidad estabilizante de un catión (*p. ej.*, catión metálico). En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de un polímero, una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida, y una cantidad estabilizante de un catión (*p. ej.*, catión metálico).

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de histidina, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado

de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP leucina, isoleucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de leucina.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de leucina, isoleucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de leucina.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de un catión (*p. ej.*, catión metálico). En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de Ca^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP y una cantidad estabilizante de Zn^{2+} o una sal de estos.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de un catión (*p. ej.*, catión metálico). En algunas modalidades, la composición comprende una

cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de Ca^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y una cantidad estabilizante de Zn^{2+} o una sal de estos.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, metionina, alanina; y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente seleccionado de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de leucina, e isoleucina; y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente seleccionado de Mg^{2+} , Ca^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de leucina o metionina; y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente seleccionado de Ca^{2+} , Zn^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de leucina y una cantidad estabilizante de Ca^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de un catión y una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida. En algunas modalidades, la composición comprende un catión y una amina primaria estéricamente impedida en una relación molar de catión:amina primaria estéricamente impedida (p. ej., Ca^{2+} :leucina) de al menos 1,5:1, p. ej., al menos 2:1, al menos 2,5:1, al menos 3:1, al menos 4:1, o incluso al menos 5:1 (p. ej., una relación molar entre 1,5:1 y 5:1, p. ej., entre 2:1 y 4:1).

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende (i) una cantidad estabilizante de PVP o PVA, (ii) una cantidad estabilizante de leucina, isoleucina, metionina, alanina, y (iii) una cantidad estabilizante de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} o una sal de estos o una combinación o mezcla de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de un catión metálico. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad

estabilizante de PVA, una cantidad estabilizante de histidina, y una cantidad estabilizante de Ca^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVP, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de Zn^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de Ca^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de Mg^{2+} o una sal de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA, una cantidad estabilizante de leucina, y una cantidad estabilizante de Zn^{2+} o una sal de estos.

En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 0,1 y 30 % en peso de un polímero, (ii) una amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, un aminoácido) en una relación molar de amina primaria a linaclotida entre 100:1 y 10:1, y (iii) un catión (*p. ej.*, un catión metálico) en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 5 y 25 % en peso de un polímero, (ii) una amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, un aminoácido) en una relación molar de amina primaria a linaclotida de 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1 o incluso entre 50:1 y 30:1), y (iii) un catión (*p. ej.*, un catión metálico) en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 0,1 y 30 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida entre 100:1 y 10:1, y (iii) un catión metálico seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , y Zn^{2+} en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 5 y 25 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida de 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1), y (iii) un catión metálico seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , y Zn^{2+} en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 0,1 y 30 % en peso (*p. ej.*, entre 5 y 25 % en peso) de PVP o PVA, (ii) leucina en una relación molar de leucina a linaclotida entre 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1 o incluso entre 50:1 y 30:1), y (iii) Ca^{2+} en una relación molar de Ca^{2+} a linaclotida entre 100:1 y 60:1.

En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 45 y 99 % en peso de un polímero, (ii) una amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, un aminoácido) en una relación molar de amina primaria a linaclotida entre 100:1 y 10:1, y (iii) un catión (*p. ej.*, un catión metálico) en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 45 y 70 % en peso de un polímero, (ii) una amina primaria estéricamente impedida (*p. ej.*, un aminoácido) en una relación molar de amina primaria a linaclotida de 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1 o incluso entre 50:1 y 30:1), y (iii) un catión (*p. ej.*, un catión metálico) en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 45 y 99 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida entre 100:1 y 10:1, y (iii) un catión metálico seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , y Zn^{2+} en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 45 y 70 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida de 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1), y (iii) un catión metálico seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , y Zn^{2+} en una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas modalidades, la composición comprende (i) entre 45 y 99 % en peso (*p. ej.*, entre 45 y 70 % en peso) de PVP o PVA, (ii) leucina en una relación molar de leucina a linaclotida entre 100:1 y 30:1 (*p. ej.*, entre 60:1 y 30:1 o incluso entre 50:1 y 30:1), y (iii) Ca^{2+} en una relación molar de Ca^{2+} a linaclotida entre 100:1 y 60:1.

La composición de liberación retardada (*p. ej.*, tableta de liberación retardada) puede comprender además uno cualquiera o más agentes de relleno. Los agentes de relleno adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, carbonato de calcio, sulfato de calcio, hidroxipropilmetilcelulosa, fructosa, metil celulosa, dextratos, dextrosa, dextrana, lactitol, maltosa, sacarosa, sorbitol, isomalt, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, manitol, gelatina, trehalosa, eritritol, maltitol, lactosa, glucosa, o una combinación de estos, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, el agente de relleno es isomalt. En algunas modalidades, el agente de relleno es gelatina. En algunas modalidades, el agente de relleno es manitol. En algunas modalidades, el agente de relleno es almidón pregelatinizado. En algunas modalidades, el agente de relleno es celulosa microcristalina.

La composición de liberación retardada (*p. ej.*, tableta de liberación retardada) puede comprender cualquier concentración adecuada de agente de relleno. En

algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 0,1-99 % en peso en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 1-95 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 10-90 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 20-90 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 25-85 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 30-80 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 40-70 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 10-60 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 20-50 % en peso de agente(s) de carga en relación con el peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición comprende uno o más agentes de relleno en una concentración de al menos 20 % en peso, por ejemplo, al menos 40 % en peso, al menos 60 % en peso, al menos 70 % en peso, al menos 80 % en peso, o al menos 90 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada (p. ej., película de liberación retardada) comprende uno o más plastificantes. Los plastificantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, glicerol, monoacetina, diacetina, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, titrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, acetil citrato de trietilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, sorbitol o combinaciones de estos. En modalidades ilustrativas, la concentración del plastificante en la formulación puede ser de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 0 a aproximadamente 10 %

en peso, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso, o incluso 0 a aproximadamente 4 % en peso.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada comprende un agente formador de película, un polímero soluble en agua, un polímero sensible al pH, polímero biodegradable, o combinación de estos. Los polímeros solubles en agua, sensibles al pH, biodegradables que pueden usarse en las formulaciones de disolución oral de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, derivados de celulosa, polímeros de poliacrilato sintéticos y gomas naturales. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua que se usan en las formulaciones de disolución oral de la presente invención pueden incluir, pero sin limitarse a, metil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, amilosa, dextrano, caseína, pululano, gelatina, pectina, agar, carragenina, goma de xantano, tragacanto, goma guar, goma arábica, arabic gum, polietilenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ciclodextrina, polímeros de carboxivinilo, alginato sódico, ácido poliacrílico, metilmetacrilato o mezclas de estos. En modalidades ilustrativas, la concentración del polímero soluble en agua en la formulación puede ser de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % (en peso), preferentemente, entre aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % (en peso).

En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es Eudagrit® L100, que tiene un umbral de pH de 6,0. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es Eudagrit® S100, que tiene un umbral de pH de 7,0. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es Eudagrit® L-30D, que tiene un umbral de pH de 5,6. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es Eudagrit® FS 30D, que tiene un umbral de pH de 6,8. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es Eudagrit® L00-55, que tiene un umbral de pH de 5,5. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es ftalato de acetato de polivinilo, que tiene un umbral de pH de 5,0. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, que tiene un umbral de pH de 4,5-4,8. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 50, que tiene un umbral de pH de 5,2. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 55, que tiene un umbral de pH de 5,4. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es trimelitato de acetato de celulosa, que tiene un umbral de pH de 4,8. En algunas modalidades, el polímero sensible al pH es ftalato de acetato de celulosa, que tiene un umbral de pH de 5,0. Un experto en la materia, con el beneficio de esta descripción, comprenderá que otros componentes pueden incluirse para mejorar una o más propiedades de la

composición de liberación retardada. En algunas modalidades, por ejemplo, las composiciones de liberación retardada pueden incluir uno o más disgregantes, lubricantes, aditivos antiaglutinantes, agentes antimicrobianos, agentes antiespumantes, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes reguladores, y/o agentes colorantes.

Los disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, povidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de estos. En algunas modalidades, el disgregante es crospovidona. En algunas modalidades, el disgregante es croscarmelosa sódica.

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de maní, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, gel de sílice Syloid (AEROSIL® 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), un aerosol coagulado de sílice sintética (Evonik Degussa Co., Plano, TX USA), un dióxido de silicio pirógeno (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA), y mezclas de estos.

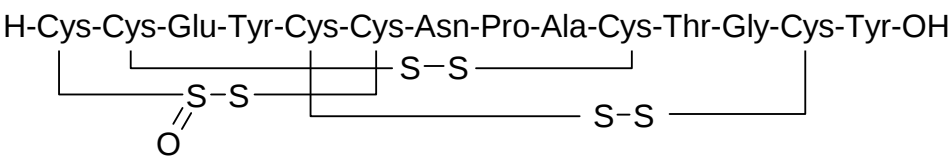
Los aditivos antiaglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, glicerilo, y mezclas de estos.

Los aditivos antimicrobianos adecuados que pueden usarse, *p. ej.*, como un conservante para las composiciones de linaclotida, incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, parabeno de butilo, cloruro de cetilpiridinio, cresol, clorobutanol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, alcohol feniletílico, fenoxietanol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, dehidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol, y mezclas de estos.

La composición puede comprender, además, cualquier portador o medio farmacéuticamente aceptable adecuado. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de solventes, dispersantes, agentes reguladores de pH, revestimientos, agentes promotores de la absorción, agentes de liberación controlada, y uno o más excipientes inertes (*p. ej.*, agentes de relleno, almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes), o lo

hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 4 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 4 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 4 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 3 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 3 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 3 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2,5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2,5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2,5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1,5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1,5 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1 % en peso de producto de hidrólisis. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de producto de hidrólisis.

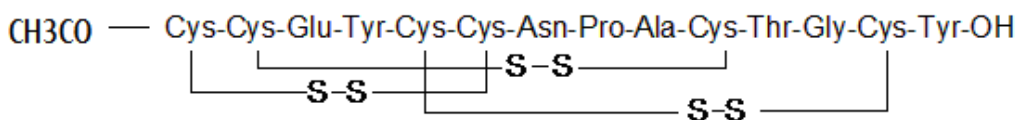
En algunas modalidades, la composición comprende linaclotida y un producto de oxidación, *p. ej.*, un producto de oxidación que comprende o tiene una estructura de:



Alternativamente, o además, la composición comprende linaclotida y un producto de oxidación que tiene la estructura representada, pero en donde la oxidación tiene lugar en uno cualquiera o más de los seis cisteinil azufres representados. La composición puede contener cualquier concentración deseada del producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 10 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 7 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 6 % en peso de producto de

oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 4 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 3 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 2 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 1 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,01 y 10 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 7 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 4 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 4 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 4 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 3 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 3 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 3 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2,5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2,5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2,5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1,5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1,5 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1 % en peso de producto de oxidación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de producto de oxidación.

En algunas modalidades, la composición comprende linaclotida y un producto de acetilación, *p. ej.*, un producto de acetilación que comprende o que tiene:

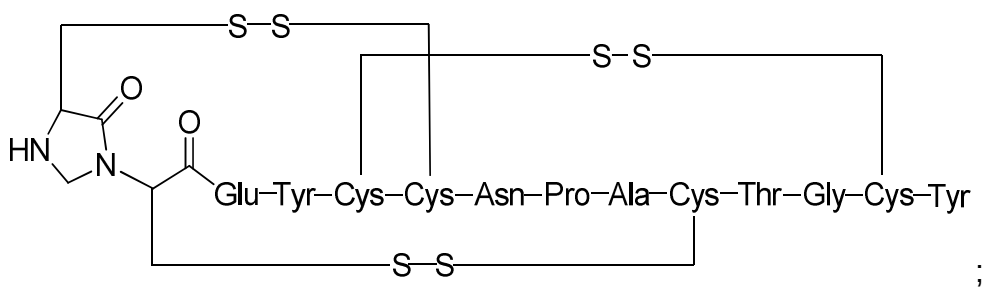


La composición puede contener cualquier concentración deseada del producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 10 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 7 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 6 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 4 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 3 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 2 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende menos de 1 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,01 y 10 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 7 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 4 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 4 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 4 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 3 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 3 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 3 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2,5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2,5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2,5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 2 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 2 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 1 y 2 % en

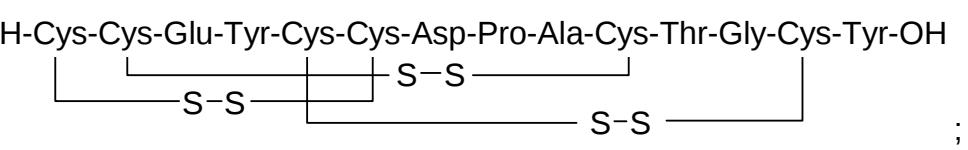
peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1,5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1,5 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,1 y 1 % en peso de producto de acetilación. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de producto de acetilación.

En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, y uno omás péptidos seleccionados de:

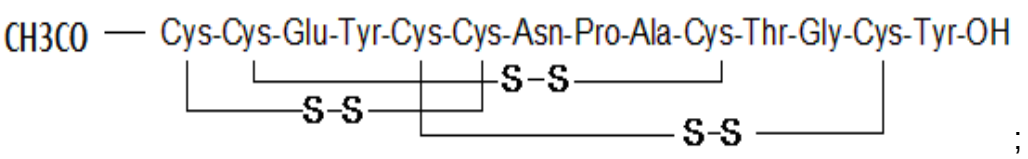
- i. un péptido (“Cys¹-IMD”) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el péptido comprende la estructura de e aminoácido de:



- ii. un péptido de hidrólisis (“Asp⁷”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácidos de:



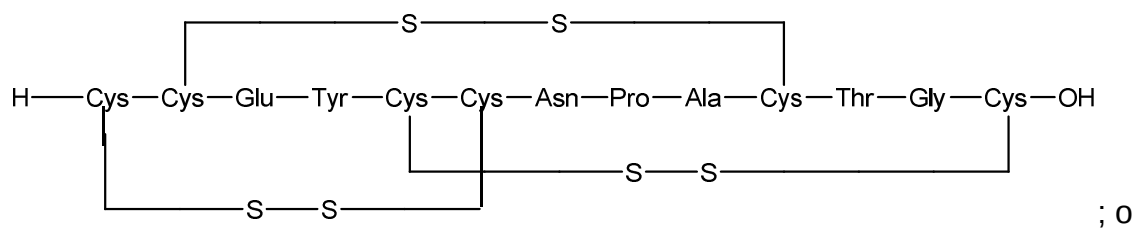
- iii. un péptido de acetilación (“Cys¹-N-Acetil”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácidos de:



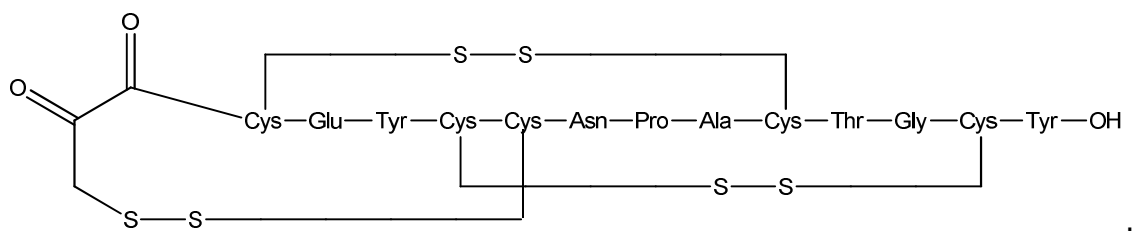
- iv. un péptido de trisulfuro de linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos de Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly

Cys Tyr, en donde un átomo de azufre adicional puede unirse a uno cualquiera de los seis azufres cisteinil;

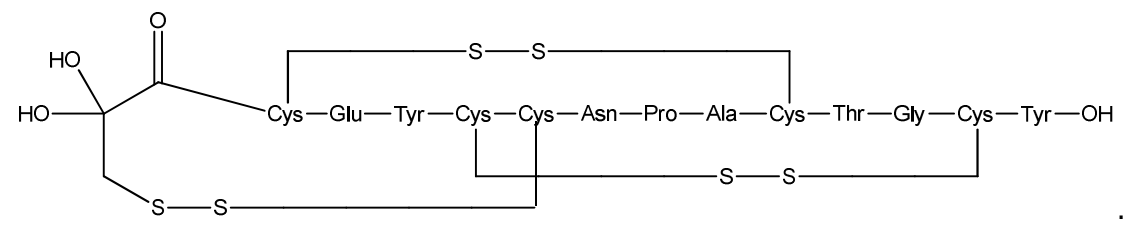
- v. un péptido (“Des-Tyr¹⁴”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácidos de:



- vi. un péptido (Cys¹-α-cetona) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácidos de:



En algunas modalidades, el péptido Cys¹-α-cetona puede estar presente en su forma hidratada o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende una estructura de aminoácidos de:



Un experto en la materia reconocerá que el péptido Cys¹-α-cetona podría convertirse fácilmente entre su forma cetona y su forma hidrato.

En algunas modalidades, el péptido Cys¹-α-cetona comprende menos de aproximadamente el 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente

2 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 1,5 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido Cys¹-α-cetona comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, el péptido Cys¹-IMD comprende menos de aproximadamente 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3,5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 2 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido Cys¹-IMD comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, el péptido de hidrólisis ("Asp⁷") comprende menos de aproximadamente 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3,5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 2 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido de hidrólisis ("Asp⁷") comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, el péptido de acetilación ("Cys¹-N-acetil") comprende menos de aproximadamente 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente

7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3,5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 2 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido de acetilación ("Cys¹-N-Acetil") comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, el péptido de trisulfuro de linaclotida comprende menos de aproximadamente 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3,5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 2 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido de trisulfuro de linaclotida comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, el péptido Des-Tyr¹⁴ comprende menos de aproximadamente 15 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 7 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 4 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3,5 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 3 % en peso de la composición, menos de aproximadamente 2 % en peso de la composición, o menos de aproximadamente 1 % en peso de la composición. En otras modalidades ilustrativas, el péptido Des-Tyr¹⁴ comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 7 % en peso de la composición o aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende linaclotida y cualquier concentración deseada de multímeros. En algunas modalidades, la composición comprende menos del 10 % en peso de multímero(s). En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de multímero(s).

En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad eficaz de linaclotida y cualquier cantidad deseada de la forma reducida de la linaclotida. Tal como se usa en la presente descripción, el término “forma reducida de la linaclotida” se refiere a la linaclotida que no tiene enlaces disulfuro entre aminoácidos de cisteína. En algunas modalidades, la composición comprende menos del 10 % en peso de la forma reducida de la linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de linaclotida en la forma reducida.

En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad eficaz de linaclotida y cualquier cantidad deseada de forma codificada de la linaclotida. Tal como se usa en la presente descripción, el término “forma codificada de la linaclotida” se refiere a la linaclotida que tiene enlaces disulfuro entre Cys₁ y Cys₁₀, entre Cys₁ y Cys₁₃, entre Cys₁ y Cys₅, entre Cys₁ y Cys₂, entre Cys₂ y Cys₆, entre Cys₂ y Cys₁₃, entre Cys₂ y Cys₅, entre Cys₅ y Cys₆, y/o entre Cys₅ y Cys₁₀. En algunas modalidades, la composición comprende entre 0,5 y 1 % en peso de la forma codificada de la linaclotida. En algunas modalidades, la composición comprende menos del 10 % en peso de la forma codificada de la linaclotida.

En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 10 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 8 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 7 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 6,5 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 6 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 5,5 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 5 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 4 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 3 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que

aproximadamente 2,5 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 2 % en peso. En algunas modalidades, la composición comprende una concentración total de degradante menor que aproximadamente 1 % en peso.

En algunas modalidades, las composiciones pueden prepararse mediante secado por rociado, que es una técnica que se usa para preparar micropartículas (p. ej., microcápsulas o microesferas) de medicamentos. Los péptidos secados por rociado generalmente retienen su actividad biológica después de la disolución y pueden tener características físicas útiles, lo que incluye un tamaño de partícula uniforme y una forma esférica. Además, las micropartículas preparadas mediante secado por rociado son con frecuencia de flujo libre, lo que es útil para los procesos de fabricación de productos farmacéuticos tales como la formación de comprimidos y el llenado de cápsulas. Los procesos de secado por rociado son, además, útiles porque pueden escalarse fácilmente para la fabricación comercial y de uso clínico. En una modalidad, la solución reguladora de rociado comprende HCl, histidina, 1,5 % de PVA y 0,6 % de talco. Esta formulación puede usarse para producir intervalos de dosificación más bajos entre 36-290 µg.

La composición, cuando se administra, se disolverá para liberar la linaclotida en áreas específicas del tracto gastrointestinal. La formulación puede liberar la linaclotida durante un período de tiempo que se determina por un número de diferentes factores. Estos factores incluyen las dimensiones de la formulación, la concentración de linaclotida, y cómo la linaclotida se dispersa en toda la formulación. Por ejemplo, al variar el área de superficie y el espesor de las formulaciones puede ajustarse la velocidad de disolución. Una formulación espesa se disolverá más lentamente que una formulación similar menos espesa y puede ser deseable para administrar dosis altas de linaclotida.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que aproximadamente 60 minutos en las condiciones de pH específicas. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que aproximadamente 30 minutos en las condiciones de pH específicas. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que aproximadamente 25 minutos. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que aproximadamente 20 minutos. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que aproximadamente 15 minutos. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada tiene un índice de desintegración menor que

aproximadamente 10 minutos. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada se desintegra en menos de aproximadamente 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada se desintegra en menos de aproximadamente 25 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada se desintegra en menos de aproximadamente 20 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada se desintegra en menos de aproximadamente 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 75 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 60 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 75 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 80 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 85 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 90 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 95 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 99 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 30 minutos después de entrar en un ambiente objetivo.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 40 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 50 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 60 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos

aproximadamente el 70 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 80 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 85 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 90 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 95 % de linaclotida contenido en esta en un plazo de 15 minutos después de entrar en un ambiente objetivo.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 80 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 2 horas de entrar en un ambiente objetivo.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 75 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 80 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 85 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 90 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 95 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 99 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 5.

En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 75 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7. En

algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 80 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 85 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 90 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 95 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7. En algunas modalidades, la composición de liberación retardada libera al menos aproximadamente el 99 % de linaclotida contenido en esta en el intervalo de los primeros 30 minutos después de ponerse en contacto con un pH mayor que 7.

En algunas modalidades, las composiciones de linaclotida pueden formularse mediante la combinación de las composiciones IR y DR de linaclotido en una forma de dosificación. Por ejemplo, una cápsula DR de linaclotido puede fabricarse al rellenar bolillas IR y bolillas DR en una cápsula. En dependencia de los requerimientos para el perfil de liberación del fármaco, la cantidad de bolillas IR y DR en tal cápsula puede variar de 1 a 99 % (% en peso). En algunas modalidades, por ejemplo, la cápsula DR comprende al menos aproximadamente 50 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 55 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 60 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 65 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 70 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 75 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 80 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 85 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 90 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 92 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 94 % de

bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 96 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR. En algunas modalidades, la cápsula comprende al menos aproximadamente 98 % de bolillas DR con relación a las bolillas IR.

En algunas modalidades, las composiciones DR de linaclotida se formulan para la administración de linaclotida al íleon, íleon terminal, o colon.

En algunas modalidades, las composiciones DR de linaclotida se formulan para la administración de linaclotida al colon.

La composición puede usarse para tratar otras enfermedades, trastornos, o condiciones que son sensibles al tratamiento con agonistas del receptor de GC-C. La composición puede usarse para tratar cualquier condición y/o trastorno gastrointestinal en un paciente (p. ej., mamífero o ser humano) o inflamación o dolor asociado con este. Las composiciones de liberación retardada de la presente invención pueden usarse para tratar varias condiciones, pero son particularmente adecuadas para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable ("IBS") (p. ej., IBS con estreñimiento "IBS-c", IBS con diarrea "IBS-d", o IBS mixto con estreñimiento y diarrea "IBS-m"), estreñimiento (p. ej., estreñimiento idiopático crónico), cáncer de colon, diverticulitis, cistitis intersticial, y dolor abdominal o visceral.

Tales condiciones y trastornos gastrointestinales adecuados incluyen, además, pero no se limitan a, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable con estreñimiento, cáncer de colon, dispepsia (lo que incluye la dispepsia funcional o la dispepsia no ulcerosa), trastornos de motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, pirosis funcional, gastroparesia, pseudo obstrucción intestinal crónica (o pseudo obstrucción del colon), y trastornos y condiciones asociadas con el estreñimiento, por ejemplo, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides, estreñimiento posquirúrgico (íleo posoperatorio), y estreñimiento asociado con trastornos neuropáticos o una combinación de los síntomas de estos (tal como una combinación del síndrome del intestino irritable y el estreñimiento crónico), estreñimiento asociado con trastornos neuropáticos (p. ej., estreñimiento asociado con la enfermedad de Parkinson), estreñimiento asociado con la fibrosis quística o con la enfermedad de la tiroides,. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente (p. ej., mamífero o ser humano) con diagnóstico de una o más condiciones o trastornos gastrointestinales, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición al paciente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno gastrointestinal, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de este, una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones que se describen en la presente descripción. El trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en: síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, un trastorno gastrointestinal funcional, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pirosis funcional, enfermedad inflamatoria del intestino, dispepsia, dolor por diverticulitis, dolor visceral o dolor abdominal, prostatitis, dolor testicular, inflamación abdominal o visceral, síndrome de vejiga dolorosa, endometriosis, vulvodinia, o dolor en el recto. En algunas modalidades, el estreñimiento es estreñimiento crónico, estreñimiento idiopático, estreñimiento idiopático crónico, estreñimiento debido a íleo posoperatorio, o estreñimiento causado por el uso de opiáceos. En otras modalidades, el síndrome del intestino irritable es el síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-c), síndrome del intestino irritable con diarrea (IBS-d) o síndrome del intestino irritable mixto (IBS-m).

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno que comprende administrar a un paciente en necesidad de este, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el trastorno es un cáncer que se selecciona de entre cáncer colorrectal con metástasis colorrectal/local, pólipos intestinales, esófago de Barrett, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer o crecimientos precancerosos o crecimientos metastásicos de células epiteliales, pólipos, carcinoma de mama, colorrectal, de pulmón, de ovario, de páncreas, de próstata, renal, de estómago, de vejiga, de hígado, de esófago y testicular.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para prevenir un cáncer o hiperplasia del tracto gastrointestinal o prevenir la recurrencia de cáncer o hiperplasia del tracto gastrointestinal en un paciente en necesidad de estos que comprenden administrar una cantidad eficaz de la composición o la forma de dosificación oral al paciente. En algunas modalidades, el cáncer o hiperplasia es cáncer colorrectal, pólipos intestinales o tumores precancerosos o tumores metastásicos de células epiteliales gastrointestinales. En algunas modalidades, la forma de dosificación oral o la composición se administra simultáneamente o secuencialmente con una cantidad eficaz de un inhibidor de COX-2. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 altamente selectivos y selectivos incluyen etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, celecoxib (Celebrex®), sulindac, diclofenaco, etodolaco y meloxicam. Los NSAID no selectivos que inhiben COX-2 incluyen naproxeno, ibuprofeno, salicilato de sodio y diflunisal. Tal como se usa en la presente descripción, el término “prevenir” o “prevención” significa detener,

retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) o la reaparición del cáncer o hiperplasia, y/o reducir el riesgo de desarrollar cáncer o hiperplasia relativo a un paciente que no se trató anteriormente con una composición descrita en esta descripción.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar trastornos gastrointestinales en pacientes pediátricos con las composiciones y formas de dosificación oral que se describen en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente pediátrico con diagnóstico de uno o más trastornos o condiciones gastrointestinales, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición o la forma de dosificación oral al paciente. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para usar las composiciones y formas de dosificación oral para tratar trastornos gastrointestinales, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de la motilidad GI, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (IBS-c), síndrome del intestino irritable de tipo mixto (IBS-m), estreñimiento crónico, estreñimiento idiopático crónico, estreñimiento inducido por opioides, estreñimiento posquirúrgico (íleo posoperatorio), estreñimiento asociado con trastornos neuropáticos, estreñimiento asociado con fibrosis quística o enfermedad de la tiroides, dispepsia (lo que incluye la dispepsia funcional o la dispepsia no ulcerosa), gastroparesis, trastornos de la motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pirosis funcional, pseudo obstrucción intestinal crónica (o pseudo obstrucción de colon), dolor visceral, dolor abdominal, dolor pélvico, dolor de la fisura anal, dolor asociado con vulvodinia, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con fibromialgia, dolor abdominal funcional, dolor por cistitis intersticial, diverticulitis, dolor asociado con diverticulitis y dolor asociado con la enfermedad celíaca. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el IBS-c, IBS-m o el estreñimiento crónico (p. ej., estreñimiento idiopático crónico) en pacientes pediátricos con las composiciones y formas de dosificación oral que se describen en la presente descripción. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el IBS-c en un paciente pediátrico en necesidad de estos. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el estreñimiento idiopático crónico en un paciente pediátrico en necesidad de estos.

En algunas modalidades, un método es para tratar o aliviar el dolor lo que comprende administrar a un paciente en necesidad de este, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que se describe en la presente

descripción. En algunas modalidades, el dolor se selecciona de entre dolor visceral; dolor abdominal; dolor pélvico; o dolor asociado con trastornos gastrointestinales, enfermedades venéreas, síndrome del dolor de la vejiga, dolor por diverticulitis, prostatitis, dolor testicular, endometriosis, vulvodinia, dolor rectal o cistitis intersticial. En algunas modalidades, el dolor se selecciona de entre dolor pélvico, dolor asociado con proctitis, dolor por fisura anal, dolor asociado con vulvodinia, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con fibromialgia, dolor abdominal funcional, dolor por cistitis intersticial, dolor asociado con enfermedades venéreas, dolor asociado con diverticulitis, diverticulitis y dolor asociado con la enfermedad celíaca.

En otra modalidad, el método es para aumentar la motilidad intestinal en un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición al paciente. La motilidad intestinal implica contracciones y disensiones coordinadas espontáneas del estómago, intestinos, colon y recto para mover los alimentos a través del tracto gastrointestinal durante el proceso digestivo. En algunas modalidades, el trastorno es un íleo posoperatorio, o estreñimiento causado por el uso de opiáceos.

En modalidades ilustrativas, los procedimientos pueden comprender la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un paciente en necesidad de esta. Una cantidad eficaz de una composición que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta requerida para lograr los resultados deseados (tales como el tratamiento deseado y/o alivio de los síntomas) de un sujeto, depende de varios factores conocidos, tales como la identidad y la gravedad del trastorno a tratar, así como la edad, peso, etc., del paciente que se trata.

En algunas modalidades, la forma de dosificación oral o la composición se administra a un paciente pediátrico en necesidad de esta como un comprimido, cápsula o bolsita. En algunas modalidades, una bolsita que comprende la composición se abre y el contenido se rocía sobre o se agita en un alimento, tales como puré de manzana, o en una bebida, tal como agua. En algunas modalidades, una cápsula entera se traga con un fluido, tal como agua, o se abre y se rocía sobre o se agita en un alimento o una bebida. Las tabletas pueden tragarse enteras, pueden triturarse y agitarse en un alimento o bebida, o pueden formularse en forma de tabletas masticables.

Un sujeto o paciente en el que la administración de la composición farmacéutica es un régimen terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferentemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal, lo que incluye a un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o un experimento de

detección o actividad. Por lo tanto, como puede apreciarse fácilmente por un experto en la materia, los métodos, compuestos y composiciones que se describen en la presente descripción son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, seres humanos, roedores y no roedores, tales como felinos o caninos, animales de granja, tales como pero sin limitarse a las especies bovinas, equinas, caprinas, ovinas, y porcinas, animales salvajes (ya sea en la naturaleza o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares, tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., p. ej., para uso médico veterinario.

En algunas modalidades, la composición de linaclotida puede formularse como una forma de dosificación rectal para la administración rectal. Las formas de dosificación rectal incluyen, sin limitarse a, supositorios rectales, espumas o aerosoles rectales, enemas rectales, geles y pomadas rectales. En algunas modalidades, la forma de dosificación rectal puede administrarse a un paciente en necesidad de esta. En algunas modalidades, la forma de dosificación rectal puede administrarse a un paciente para tratar el dolor abdominal o rectal, dolor de fisuras anales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas modalidades, la forma de dosificación rectal puede administrarse a un paciente pediátrico o geriátrico.

En algunas modalidades, el intervalo de dosis eficaz de linaclotida para seres humanos adultos es de 25 µg a 6 mg por día oralmente. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es 15 µg a 2 mg por día oralmente. En algunas modalidades, el intervalo de dosis para seres humanos adultos es de 50 µg a 1 mg diarios por vía oral (p. ej., 15 µg, 36 µg, 50 µg, 72 µg, 100 µg, 145 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 290 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg, 579 µg, 600 µg, 650 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 850 µg, 900 µg, 950 µg o 1 mg). En algunas modalidades, el intervalo de dosis para seres humanos adultos es 36 µg a 290 µg por día oralmente. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es 100 µg a 600 µg por día oralmente. En algunas modalidades, la dosis es 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg o 600 µg de linaclotida por día oralmente. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 50 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 100 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 145 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 200 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 290 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 400 µg diarios por vía oral. En

En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 500 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la dosis de linaclotida es de 600 µg diarios por vía oral.

En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,05 µg a 2 mg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,05 µg a 100 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 90 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 50 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 25 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 10 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 5 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 1 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg a 0,5 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,15 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,25 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,5 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 3,5 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 15 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 36 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 45 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 60 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 90 µg diarios por vía oral. En algunas modalidades, la forma de dosificación por unidad y la dosis diaria son equivalentes.

En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria se administra con el alimento en cualquier momento del día, sin el alimento en cualquier momento del día, con la comida después de un ayuno durante toda la noche (*p. ej.*, con el desayuno). En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, una, dos o tres formas unitarias de dosificación contendrán la dosis oral diaria de linaclotida. La cantidad precisa de compuesto administrado a un

paciente será responsabilidad del médico asistente. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una serie de factores, que incluyen la edad y el sexo del paciente, el trastorno preciso que se trata, y su severidad.

En algunas modalidades, las composiciones se administran como una monoterapia. En algunas modalidades, la composición consiste, esencialmente, en una cantidad eficaz de linaclotida. En algunas modalidades, la composición consiste en una cantidad eficaz de linaclotida.

En algunas modalidades, las composiciones se administran, directamente, a un paciente, por ejemplo, en forma de tableta de liberación retardada o cápsula de liberación retardada. En algunas modalidades, las composiciones se disuelven, se desintegran y/o se mezclan en o con el alimento o la bebida antes de la administración a pacientes (*p. ej.*, pacientes mayores de edad o pediátricos). En algunas modalidades, la composición se disuelve o se desintegra en un líquido, solución, o fluido que contiene, opcionalmente, agente(s) estabilizante(s), conservante(s), edulcorante(s), o lo similar, etc. antes de la administración a un paciente (*p. ej.*, paciente mayor de edad o pediátrico). En algunas modalidades, la composición es una composición de dosis múltiple, es *decir*, que contiene dos, tres, cinco, siete, diez, quince, veinte, veinticinco, treinta, cuarenta, cincuenta, sesenta, setenta, ochenta, noventa o más dosis diarias de linaclotida.

En otras modalidades, las composiciones se administran como parte de una terapia de combinación. Por ejemplo, una composición puede usarse en combinación con otros fármacos o terapias que se usan en el tratamiento, prevención, supresión, y/o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la invención. La linaclotida puede coadministrarse o coformularse con otros medicamentos. En una modalidad, la composición de linaclotida puede coadministrarse con otros medicamentos usados para tratar trastornos gastrointestinales que incluyen, pero no se limitan a, agentes supresores de ácidos tales como los agonistas del receptor de la histamina-2 (H2A) y/o los inhibidores de la bomba de protones (PPI). En una modalidad, la composición de linaclotida puede coadministrarse con otros medicamentos usados para tratar trastornos gastrointestinales que incluyen los 5-ASA tal como mesalamina.

Tal(es) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando se usa contemporáneamente un compuesto de la presente invención con uno o más fármacos, puede emplearse una forma farmacéutica de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. En

consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen, además, uno o más de otros compuestos activos, además de un compuesto de la invención.

Pueden usarse varios métodos para evaluar la bioactividad de la composición de linaclotida, que incluye, pero no se limita a, inmunoensayos (*p. ej.*, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), radioinmunoensayos, electroforesis en gel (*p. ej.*, SDS-PAGE), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y/o electroforesis por capilaridad de alta resolución (HPCE). En algunas modalidades, la bioactividad de la composición se evalúa mediante un método que comprende fijar la linaclotida, incubar la linaclotida con guanilato ciclasa C (GCC), incubar la linaclotida unida a GCC con anticuerpos contra GCC, incubar la linaclotida unida a anticuerpo contra GCC con anticuerpos marcados fluorescentemente contra anticuerpos GCC, y detectar la linaclotida unida a los anticuerpos contra GCC mediante la medición de la intensidad de fluorescencia mediante el uso de un lector de placas. La concentración de fármaco puede calcularse, después, en base a la lectura de fluorescencia de la solución.

Por ejemplo, la bioactividad de las composiciones de linaclotida puede evaluarse y cuantificarse mediante el uso del siguiente método, aunque se encuentran disponibles otros métodos. La composición se añade a un frasco volumétrico que contiene 60 ml de regulador de fosfato que tiene un pH de 4,5, y el frasco se agita durante 60 minutos. Después se elimina 0,2 ml del sobrenadante, y se añade en uno o más pocillos de una placa de 96 pocillos que se reviste con receptores GC-C. La placa se sella y se incuba a 37 °C durante 2 hr. Al final de la incubación, la muestra se elimina y la placa se lava con solución salina regulada con fosfato (PBS). La linaclotida unida se incuba después durante 1 hora, a temperatura ambiente, con GC-C (tal como el que la encuentra disponible de Sigma-Aldrich Inc.) marcado con isocianato de fluoresceína (FITC) en regulador de bloqueo. Después de la incubación, el pocillo se lava con PBS. La intensidad de fluorescencia del producto final se detecta, por ejemplo, mediante el uso de un lector de placas. La concentración de linaclotida se calcula después en base a la lectura de fluorescencia de la solución.

Definiciones

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “liberación retardada” significa que la composición se disuelve, se funde, se desintegra, se licua, etc. en un área objetivo del tracto gastrointestinal de manera que sustancialmente toda la linaclotida no permanece más en una formulación, composición, o forma de dosificación. Las composiciones de

liberación retardada incluyen las composiciones de liberación sostenida, las composiciones de retención gástrica, las composiciones de liberación dirigida (p. ej., composiciones de liberación colónica, o las composiciones que dirigen a la válvula ileocecal, etc.), las composiciones de liberación prolongada y/o combinaciones de estas.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “composición de liberación retardada” (“DR”) significa que la composición es una forma de dosificación que libera la linaclotida en un momento que no sea inmediatamente después de la administración oral.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “composición de liberación prolongada” significa que la composición es una forma de dosificación que libera la linaclotida tras un periodo de tiempo prolongado después de la administración. Esto permite una reducción de la frecuencia de dosificación en comparación con las composiciones de liberación inmediata.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, la “desintegración” y la “liberación” se usa en la presente descripción para indicar que la cápsula, película, perla, o tableta que comprende linaclotida se disuelve, se funde, se desintegra, se licua, etc. en el ambiente de una cavidad oral de manera que sustancialmente toda la linaclotida no permanece más en una forma de formulación, p. ej., a pH mayor que 5 o 7, o en una solución regulada con fosfato y mantenida a 37 ± 1 °C.

El término “liberada de”, cuando se refiere a la liberación de linaclotida de la composición, a menos que se indique de cualquier otra manera, se usa en la presente descripción para indicar que la linaclotida no permanece más en una forma de composición.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “entra en un ambiente objetivo” significa el contacto de la composición dentro de un paciente en un órgano objetivo o segmento de este, o dentro de un segmento del GI destinado para liberación de la linaclotida, p. ej., que tiene un pH mayor que 5 o 7.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “gastrointestinal inferior (GI)” significa el segmento distal del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el íleon, el íleon terminal, la válvula ileocecal, o el colon.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “gastrointestinal superior (GI)” significa el segmento proximal del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el estómago, el duodeno y/o el yeyuno.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, “agente estabilizante” se refiere a un componente de polímero, de amina primaria con impedimento estérico (*p. ej.*, aminoácido), o de catión (*p. ej.*, catión metálico) de la composición que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Por ejemplo, un agente estabilizante polimérico es un polímero que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Igualmente, un agente estabilizante amina primaria con impedimento estérico es una amina primaria con impedimento estérico que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Además, un agente estabilizante catiónico es un catión que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, “cantidad estabilizante” se refiere a una concentración, dentro de la composición, de un componente de polímero, de amina primaria con impedimento estérico (*p. ej.*, aminoácido), o de catión metálico en la que el componente aumenta la estabilidad de la linaclotida en la composición, en comparación con una composición similar que no tiene una cantidad estabilizante del mismo componente.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “sustancialmente todo” significa al menos alrededor de 90 %, por ejemplo, al menos alrededor de 95 % o incluso al menos alrededor de 99 %.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “aislado y purificado” significa al menos 95 por ciento puro (*p. ej.*, al menos 96 % puro, al menos 97 % puro, al menos 98 % puro, o incluso al menos 99 % puro), como se mide, por ejemplo, por la pureza cromatográfica mediante el uso de HPLC.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de una linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar un tratamiento (como se define más abajo). La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, el sexo, el peso, la condición física y la receptividad del mamífero a tratar. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, puede ser una cantidad eficaz para tratar trastornos gastrointestinales, que incluyen síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides y/o dispepsia.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique, “farmacéuticamente aceptable” significa compatible biológicamente o farmacológicamente para el uso *in vivo* use en animales o humanos, y significa preferentemente, aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea reconocida, generalmente, para el uso en animales, y más particularmente en humanos.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “tratar”, en todas sus formas verbales, se usa en la presente descripción para indicar mitigar, aliviar, prevenir, y/o controlar al menos un síntoma de un trastorno en un sujeto, el trastorno que incluye, por ejemplo, un trastorno gastrointestinal, tal como, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides, dispepsia, o una combinación de los síntomas de estos. Dentro del significado de la presente invención, el término “tratar” indica, además, detener, retardar la aparición (*es decir*, el periodo antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollo o de empeoramiento de una enfermedad. El término “tratamiento” significa el acto de “tratar” como se define anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, el término “aditivos” se refiere a un aditivo farmacéuticamente aceptable. Los aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, aglutinantes, desintegrantes, aditivos dispersantes, lubricantes, deslizantes, antioxidantes, aditivos de revestimiento, diluyentes, agentes surfactantes, aditivos saborizantes, humectantes, aditivos que promueven la absorción, aditivos de liberación controlada, aditivos antiapelmazantes, agentes antimicrobianos (p. ej., conservantes), colorantes, desecantes, plastificantes y tintes.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, un “excipiente” es cualquier aditivo, relleno, aglutinante o agente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, “condiciones de estrés” se refieren a 40 °C y 75 % de humedad relativa (RH).

Como se usa aquí, a menos que se indique de cualquier otra manera, los términos “alrededor de” y “aproximadamente” significan dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular como se determina por un experto en la materia, que dependerá, en parte, de cómo se mide o se determina el valor, *es decir*, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “alrededor de” puede significar

dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la materia. Alternativamente, “aproximadamente” con respecto a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de más de 20 %, preferentemente, más de 10 %. Alternativamente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor. Los valores particulares se describen en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se establezca de cualquier otra manera el término “alrededor de” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

Todos los porcentajes en peso (es decir, “ % en peso” y “wt. %” y p/p) referenciado en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, se miden en relación con el peso total de la composición farmacéutica.

El término “que consiste esencialmente en”, y variantes de este, cuando se usa para referirse a la composición, se usa en la presente descripción para indicar que la composición incluye linaclotida y otros aditivos, excipientes y/o componentes deseados farmacéuticamente inactivos (*p. ej.*, polímeros, aminas primarias con impedimento estérico, cationes, agentes de relleno, aglutinantes, portadores, excipientes, diluyentes, aditivos desintegrantes, lubricantes, solventes, dispersantes, aditivos de revestimiento, aditivos que promueven la absorción, productos de hidrólisis, productos imina de formaldehído, productos de oxidación, productos de acetilación, productos de desamidación, multímeros, aditivos de liberación controlada, aditivos antiapelmazantes, aditivos antimicrobianos, conservantes, aditivos edulcorantes, colorantes, saborizantes, desecantes, plastificantes, tintes, o lo similar), y no otro(s) ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s).

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son solamente ilustrativos de la presente invención y no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención en cualquier forma como muchas variaciones y equivalentes que se abarcan en la presente invención serán evidentes para el experto en la materia tras la lectura de la presente descripción.

Se usan varios enfoques de formulación para orientar la linaclotida al tracto GI inferior. (i) Las bolillas revestidas entéricas que comprenden un revestimiento polimérico sensible a pH pueden aplicarse a bolillas núcleo que se han revestido con linaclotida y potencialmente a una subcapa. Estas bolillas podrían rellenarse, además, en cápsulas para lograr las fuerzas de dosificación unitaria deseadas. (ii)

Las tabletas revestidas entéricas que comprenden una tableta núcleo de liberación inmediata que contiene una dosis unitaria de linaclotida pueden revestirse con revestimientos que se disuelven solo bajo las condiciones de pH del segmento distal de intestino, de manera que la linaclotida se liberará en el tracto GI inferior. (iii) Los revestimientos entéricos pueden aplicarse a una cápsula de gelatina o HPMC, que hace que la cápsula se desintegre y se disuelva solo en el tracto GI inferior. Las bolillas o tabletas cargadas de linaclotida pueden rellenarse en la cápsula para lograr la liberación retardada. (iv) Además, las bolillas de liberación inmediata se rellenan a la fuerza de dosificación apropiada en la que el revestimiento de la cápsula se hace de unos materiales entéricos poliméricos. Este revestimiento entérico de la cápsula puede usarse como tal o revertirse, además, con polímeros sensibles a pH para lograr el perfil de liberación de pH y el sitio de liberación deseados.

La linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta puede producirse y purificarse mediante el uso de técnicas estándar conocidas en la materia, p. ej., síntesis química o expresión recombinante seguido por la purificación mediante el uso de técnicas estándar.

Preparación de la solución de linaclotida de revestimiento para bolillas:

Aproximadamente 32 g a 42 g de agua purificada se mezcla con ácido clorhídrico para crear una solución con un pH entre 1,5 y 2,0. Este catión, si se usa, se añade a la solución en una cantidad para proporcionar la concentración deseada, y la solución se mezcla durante el tiempo suficiente para producir una solución clara. La amina primaria con impedimento estérico, si se usa, se añade a la solución en una cantidad para proporcionar la concentración deseada, y la solución se mezcla durante el tiempo suficiente para producir una solución clara. Otros aditivos, tales como antioxidantes, se añaden después, si se desea. Se analiza el pH de la solución, y se añade el ácido clorhídrico, si es necesario, para producir una solución que tiene un pH entre 1,5 y 2,0. El aglutinante se añade, después, a la solución y la mezcla se agita después durante el tiempo suficiente para lograr una solución clara. La cantidad deseada de linaclotida se añade a la solución y se mezcla durante 30-100 minutos para proporcionar la solución de revestimiento.

En una modalidad, la solución de revestimiento comprende linaclotida, histidina, 1,5 % de PVA y 0,6 % de talco. Esta formulación puede usarse para producir intervalos de dosificación entre 36-290 µg.

Preparación de las bolillas activas: Se añaden aproximadamente 30-36 g de bolillas de celulosa microcristalina secas a un revestidor de lecho fluidizado Mini Column. Las bolillas de celulosa microcristalina se fluidizan y se calientan antes de la estratificación. Después, la solución de revestimiento se estratifica en las

bolillas. La temperatura de rociado se controla entre 24 °C y 55 °C mediante el control de la temperatura de entrada, el índice de rociado, la presión de atomización, y el volumen de aire. Después que se estratifica toda la solución de revestimiento en las bolillas, las bolillas se secan. El producto de este proceso se refiere como bolillas activas.

Preparación de las bolillas activas con el revestimiento protector: Se añaden aproximadamente 35 g de bolillas activas a un revestidor de lecho fluidizado Mini Column. Las bolillas activas se fluidizan y se calientan antes del revestimiento con Aquacoat® (p. ej., Dispersión Acuosa de Etilcelulosa Aquacoat®, 15 % p/p, Biopolímero FMC, ECD-30), Eudragit® (p. ej., Eudragit®E PO PE-EL, Roehm Pharma Polymers) o Opadry® (p. ej. Opadry® AMB dispersion, 20 % p/p, Colorcon). Después, la solución de revestimiento se estratifica en las bolillas. La temperatura de rociado se controla entre 24 °C y 55 °C mediante el control de la temperatura de entrada, el índice de rociado, la presión de atomización, y el volumen de aire. Después que se estratifica toda la solución de revestimiento en las bolillas, las bolillas se secan.

Ejemplo 1

Bolillas de linaclotida de liberación retardada

Las bolillas de liberación retardada pueden fabricarse de varias maneras:

A. Bolillas revestidas entéricas

Las bolillas de liberación retardada comprenden revestimientos que pueden diseñarse para ser resistentes a pH bajo en el estómago pero que se degradan rápidamente y liberan linaclotida activa solo bajo el pH del tracto GI inferior (pH>5). Los polímeros funcionales de esta categoría incluyen: copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®); succinato acetato de celulosa (CAS); ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropil metil celulosa acetato (HPMCAS); ftalato de polivinil acetato (PVAP); copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico; alginato de sodio y ácido esteárico; goma guar; y carbómeros.

La solución/suspensión de revestimiento entérico puede comprender un polímero de disolución entérica o combinación de un plastificante, material humectante, agente antiapelmazante y diluyente (acuoso u orgánico). Los plastificantes se añaden, normalmente, al revestimiento polimérico para ayudar a la formación de la película de revestimiento. Una subcapa podría aplicarse a bolillas estratificadas

con linaclotida antes del revestimiento entérico para separar la linaclotida y el polímero entérico para mejorar la estabilidad.

Ejemplo 2

Bolillas DR de linaclotida revestidas con Eudragit®FS30D

Tabla 1. Composición de las bolillas núcleo de linaclotida

<i>Artículo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje % en peso</i>	<i>Peso/lote (gramos)</i>
1	Linaclotida*	0,06	16,1
2	PVA	1,00	250
3	Cloruro de calcio	0,32	80
4	Histidina	0,68	170
5	Bolillas MCC	97,48	24,370
6	Talco, Imperial	0,5	125
7	Agua purificada*	95,56	13,000
8	Ácido clorhídrico	c.s.p.	--
	Peso seco total	100,04	25.011,1

Tabla 2. Composición de las bolillas de liberación DR de linaclotida revestidas con Eudragit®FS30D

<i>Artículo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje % en peso</i>	<i>Cantidad/lote (g)</i>
1	Bolillas de linaclotida estratificadas	75,19	1000
2	Eudragit® FS 30D	22,56	1000
3	PlasACRYL™	2,25	150
4	Agua purificada*	-	500
	Peso seco total	100	1330

* El agua se elimina durante el proceso de revestimiento

Proceso de fabricación:

A. Preparación de la solución de revestimiento

El revestimiento de las bolillas inicia con la preparación de la solución de revestimiento. Se pesa PlasACRYL™ en un recipiente y se agita mediante el uso de un agitador estándar. Se pesa Eudragit® FS30D y se añade lentamente al recipiente con PlasACRYL™ bajo agitación. Se pesa el agua purificada y se añade lentamente a la suspensión de PlasACRYL™/ Eudragit® bajo agitación. Se mezcla la suspensión durante 10 min y después se pasa a través de un tamiz de 0,5 mm. La suspensión de polímeros está lista para el revestimiento de las bolillas.

B. Revestimiento de las bolillas

Se calienta un lecho fluidizado de un Wurster a 40° C. Se pesan las bolillas núcleo de linaclotida y se añaden al Wurster. Las bolillas se calientan a 35 °C. El revestimiento de las bolillas continúa con las suspensión de Eudragit® FS 30 D mientras que se mantiene la temperatura de 28° a 32 °C, y presión de atomización de aire a 3 bar. Al final del revestimiento, las bolillas descargadas se colocan en un horno de aire en circulación y se secan durante 2 h a 40 °C.

Ejemplo 3

Bolillas DR de linaclotida revestidas con Eudragit® FS30D con subcapa de PVP

Tabla 3. Composición de las bolillas de liberación retardada de linaclotida revestidas con Eudragit® FS30D con subcapa de PVP

<i>Artículo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje % en peso</i>	<i>Cantidad/lote (g)</i>
1	Bolillas de linaclotida estratificadas	72,46	1000
2.	Polivinil pirrolidona (PVP k30)	3,62	50
3	Eudragit® FS 30D	21,74	1000
4	PlasACRYL™	2,17	150
5	Agua purificada*	-	1500
	Peso seco total	100	1380

Proceso de fabricación:

A. Preparación de la solución para subcapa

En un recipiente, se pesa el agua purificada hasta 1000 g y se añade a la PVP pesada antes bajo agitación. La solución se mezcla hasta que se aclare.

B. Revestimiento de las bolillas con subcapa

Se calienta un lecho fluidizado del Wurster a 60 °C . Se pesan las bolillas núcleo de linaclotida y se añaden al Wurster. Las bolillas se calientan a 50 °C antes el inicio del revestimiento de las bolillas. Durante el revestimiento la temperatura del producto se controla de 45 °C a 50 °C. Una vez finalizado el revestimiento, las bolillas se secan durante 30 min a temperaturas del producto de 45 °C a 50 °C.

C. Revestimiento con Eudragit® FS30D

Las etapas de fabricación de bolillas de linaclotida revestidas con Eudragit® FS30D se proporcionan en el Ejemplo 1.

Los materiales que pueden usarse como una subcapa incluyen polímeros tales como alcohol polivinílico (PVA), polivinil pirrolidona (PVP), hipromelosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, almidón, gelatina, dextrina, maltodextrina, poloxámero, polidextrosa, goma laca, quitosán, alginato, pectina, polietilenglicol, goma guar, albúmina, y azúcares tales como manitol, lactosa, isomalta, sorbitol, xilitol, maltitol, sacarosa, trehalosa, fructosa, glucosa, dextrosa, eritritol, sucralosa, etc., o sus combinaciones. El nivel de subcapa varía de 1 a 60 wt. % en la fórmula de bolillas.

Ejemplo 4

Bolillas de linaclotida revestidas con Acryl-EZE® (Eudragit® L100-55)

Tabla 4. Composición de las bolillas de liberación retardada (DR) de linaclotida revestidas con Acryl-EZE®

Núm.	Ingredientes	Peso en gramos	% en peso
1.	Linaclotida	5,87	0,24
2	GalenIQ™ 980	1930	78,4
3	Leucina	13,7	0,56
4	Cloruro de calcio dihidrato	30,8	1,25
5	Kollidon® 30 LP	20	3,25

6.	Acryl-Eze® (Eudragit® L100)	1600	16,3
7	0,01 N HCl	c.s.p.	--
8	Agua purificada*	c.s.p.	--
	TOTAL	3600,37	100,0

* El agua se elimina durante el proceso de revestimiento

Proceso de fabricación:

A. Preparación de la solución de PVP

En un bote de acero inoxidable, se pesa el agua hasta 2000 g. El PVP se añade bajo agitación. La solución se mezcla hasta que se aclare. Se pesan la leucina y el cloruro de calcio y se añaden a la solución de PVP bajo agitación. La solución se mezcla hasta que se aclare. La solución se ajusta a pH 2, después se añade la linaclotida y se mezcla hasta que se obtiene una vez más una solución clara.

B. Preparación de la suspensión de Acryl-EZE®

En un bote de acero inoxidable, se pesa el agua destilada hasta 8000 g. Se pesa el Acryl-EZE® y se añade al agua. La suspensión se mezcla mediante el uso de un agitador estándar durante 20 min. La suspensión se pasa a través de un tamiz de malla núm. 60.

C. Revestimiento

Se pesa las bolillas de isomalta y se añaden al Wurster de un lecho fluidizado calentado a 50 °C. Se inicia el rociado de la solución de fármaco, con temperatura del producto a aproximadamente 40 °C. Tras finalizar el rociado de la solución del fármaco, secar las bolillas durante 30 min con temperatura de producto a aproximadamente 40 °C. Se inicia el rociado del revestimiento de Acryl-EZE®, se mantiene la temperatura del producto a ~30 °C. Al final del revestimiento con Acryl-EZE®, secar las bolillas durante 30 min con temperatura del producto a ~30 °C.

Disolución de las bolillas DR de linaclotida revestidas con Acryl-EZE®

Bolillas	0,1 N HCl	Regulador de acetato, pH 4,5	Solución salina regulada con fosfato, pH 7,4
BN0005656B (40 % de ganancia en peso)	N.D.*	79,9	86,58
BN0005656B (50 % de ganancia en peso)	N.D.	79,47	87,09
BN0005656B (60 % de ganancia en peso)	N.D.	79,97	88,19

Para lograr la disolución del fármaco a diferentes pH intestinales, el Acryl-EZE® (Eudragit® L100-55, se disuelve a pH superior a 5,5) puede reemplazarse por otros polímeros de metacrilato, tales como Eudragit® L (se disuelve a pH 6), Eudragit® S & Eudragit® FS30D (se disuelve a pH 7), o sus combinaciones. Por ejemplo, (i) Forma 1: disolución del fármaco a pH > 5,5 mediante el uso de bolillas revestidas con Acryl-EZE®; (ii) Forma 2: el fármaco se libera a pH>6,5 mediante el uso del revestimiento con Eudragit® L/S (50:50); (iii) Forma 4: el fármaco se libera a pH 7 mediante el revestimiento de las bolillas con Eudragit® FS30D. Además, dos o más de estos tipos de bolillas pueden colocarse en una cápsula para proporcionar un suministro pulsátil en diferentes regiones del tracto GI. Por ejemplo, en una cápsula las bolillas se combinan con bolillas en la Forma 1, o mediante el uso de bolillas en la Forma 1 y la Forma 2, o una combinación de bolillas en la Forma 2 y la Forma 3, o una combinación de bolillas en la Forma 1 y la Forma 2 y la Forma 3, etc.

Ejemplo 5

Bolillas DR de linaclotida revestidas con HPMCAS

Tabla 5. Composición de las bolillas de liberación retardada (DR) de linaclotida revestidas con HPMCAS

<i>Artículo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje % en peso</i>	<i>Cantidad/lote (g)</i>
1	Bolillas de linaclotida estratificadas	75,3	1000
2	Aquacoat® AS-LG (HPMCAS)	15,06	200
3	Citrato de trietilo	4,43	58,8
4	Talco	4,74	63
5	Laurilsulfato de sodio	0,47	6,3
6	Agua purificada*	-	3000
	Peso seco total	100	1328,1

Ejemplo 6

Bolillas DR de linaclotida revestidas con etil celulosa

Tabla 6. Composición de las bolillas de liberación retardada (DR) de linaclotida revestidas con etil celulosa

<i>Artículo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje % en peso</i>	<i>Cantidad/lote (g)</i>
1	Bolillas de linaclotida estratificadas	75,3	1000
2	Etil celulosa	15,06	200
3	Citrato de trietilo	4,43	58,8
4	Talco	4,74	63
5	Laurilsulfato de sodio	0,47	6,3
6	Agua purificada*	-	3000
	Peso seco total	100	1328,1

Igualmente, las bolillas de linaclotida pueden revestirse con otros polímeros entéricos tales como ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimiliato de acetato de celulosa (CAT), succinato de acetato de celulosa (CAS), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), y otros copolímeros. Para ayudar a la formación de películas de polímeros, se añaden plastificantes tales como citrato de trietilo (TEC), polietilenglicol (PEG), monoglicérido acetilado (AMG), o sus combinaciones a la

solución de revestimiento de polímero. Además, los surfactantes tales como laurilsulfato de sodio, polisorbato, se añaden a la solución de revestimiento como agente humectante. Para asegurar la liberación entérica del fármaco, se aplica el revestimiento de polímero a un porcentaje en peso de 5 a 80 % lo que depende del tamaño y la marca de las bolillas y las propiedades de la subcapa.

Ejemplo 7

Tableta de liberación retardada de linaclotida

La linaclotida puede formularse en una tableta para la liberación retardada del fármaco. En comparación con un volumen igual de bolillas, las tabletas tienen un área superficial específica mucho más pequeña, lo que las hace menos propensas potencialmente a la degradación inducida por los factores ambientales tales como humedad, oxidación, desamidación, etc. Además, el área superficial más pequeña de la tableta puede volverse ventajoso cuando se necesita un revestimiento entérico ya que se requiere mucho menos material de revestimiento para cubrir la superficie de la forma de dosificación.

Tableta revestida entérica

Los revestimientos entéricos pueden aplicarse en una bandeja de revestimiento de tabletas, y los revestimientos que se usan para bolillas de liberación retardada pueden usarse para tabletas para formar tabletas de liberación retardada. La cantidad de polímero de revestimiento en la tableta puede variar de 5 a 60 % (ganancia en peso) lo que depende del tamaño, forma y propiedades de la superficie de la tableta. Una subcapa puede aplicarse a las tabletas para separar la linaclotida del revestimiento entérico o funcional.

Ejemplo 8

Tabla 7. Composición de las tabletas de liberación retardada (DR) de linaclotida revestidas con Eudragit® FS30D

	Ingredientes	% en peso	Peso en kg
Granulación del lecho fluidizado			
1.	Linaclotida	0,3	2,94
2	Isomalta	93,7	937
3	Histidina	0,46	4,6

4	Cloruro de calcio dihidrato	2,57	25,7
5	Polivinil pirrolidona (PVP)	3	30
6	0,01 N HCl	c.s.p.	c.s.p.
7	Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Mezclado y compresión			
i	Gránulos de linaclotida	27,85	139,25
ii	Isomalta	60,9	304,5
iii	Crospovidona	10	50
iv	Estearato de magnesio	0,75	3,75
vi	Talco	0,5	2,5
Revestimiento entérico			
	Tableta con linaclotida	75,19	1000
	Eudragit® FS 30D	22,56	1000
	PlasACRYL™	2,25	150
	Agua purificada*	-	500
	Peso seco total	100	1330

Proceso de fabricación:

A. Tableta

La solución de granulación puede prepararse mediante la disolución de PVP, histidina y cloruro de calcio en agua, el ajuste del pH de la solución a 2, y la disolución de linaclotida. La granulación se lleva a cabo en un lecho fluidizado mediante el rociado de la solución de granulación en un relleno de isomalta. Al final de la granulación, se secan los gránulos durante 30 min. Los gránulos se mezclan, después, con los componentes de la tableta que incluyen isomalta, crospovidona, estearato de Mg y talco hasta que estén uniformes, y se comprimen en tabletas.

B. Revestimiento entérico

La suspensión de Eudragit® FS30D puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1. Para el revestimiento de las tabletas, las tabletas núcleo de linaclotida se colocan en una bandeja para revestimiento y se calientan hasta los 35 °C. Se inicia el revestimiento de las tabletas con la suspensión de Eudragit® FS 30 D, mantener la temperatura del producto de 28 °C a 32 °C, y la presión de atomización de aire a 3 bar. Al final del revestimiento, descargar las tabletas y colocarlas en un horno de aire en circulación y se seca durante 2 h a 40 °C.

Igualmente, otros revestimientos entéricos tales como Eudragit® L, S, celulosa de etilo, HPMCAS, PVAP, CAP, CAS, etc. pueden aplicarse, además, para formar tabletas de liberación retardada a varias ganancias de peso.

Gránulos revestidos entéricos

Los revestimientos entéricos pueden aplicarse, además, a gránulos de fármacos, y pueden fabricarse las tabletas de liberación retardada mediante la compresión de los gránulos revestidos entéricos en tabletas. Los gránulos pueden aumentar el área superficial y requerir cantidades mayores de revestimiento para revestir completamente la superficie de los gránulos. Una vez que la tableta se desintegra, los gránulos revestidos entéricos liberan la linaclotida de una manera más consistente en comparación con las tabletas. El fallo del revestimiento sobre uno o pocos gránulos tendrá un menor impacto sobre el desempeño general de la forma de dosificación de linaclotida.

Ejemplo 9

Tabla 8. Composición de gránulos de liberación retardada de linaclotida revestidos con Eudragit® FS30D

	Ingredientes	% en peso	Peso en gramos
Granulación en lecho fluidizado			
1.	Linaclotida	0,3	2,94
2	Isomalta	93,7	937
3	Histidina	0,46	4,6
4	Cloruro de calcio dihidrato	2,57	25,7
5	Polivinil pirrolidona (PVP)	3	30
6	0,01 N HCl	c.s.p.	c.s.p.
7	Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Revestimiento entérico de gránulos			
a	Gránulos de linaclotida	75,19	1000
b	Eudragit® FS 30D	22,56	1000
c	PlasACRYL™	2,25	150
d	Agua purificada	-	500
Mezclado y compresión			
i	Gránulos de linaclotida	37,04	185,2

	revestidos entéricos		
ii	Isomalta	51,71	258,55
iii	Crospovidona	10	50
iv	Estearato de magnesio	0,75	3,75
vi	Talco	0,5	2,5
	Total	100	500

Tableta matriz DR

La tableta matriz puede formularse, además, para lograr la liberación retardada del fármaco. Los polímeros para el revestimiento entérico pueden usarse ya sea como relleno para gránulos de linaclotida, o como matriz (relleno) para la tableta.

Ejemplo 10

Tabla 9. Tableta matriz DR de linaclotida hechas con gránulos DR

	Ingredientes	% en peso	Peso en kg
Granulación en lecho fluidizado			
1.	Linaclotida	0,3	2,94
2	Eudragit® L100	93,7	937
3	Histidina	0,46	4,6
4	Cloruro de calcio dihidrato	2,57	25,7
5	Polivinil pirrolidona (PVP)	3	30
6	0,01 N HCl	c.s.p.	c.s.p.
7	Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Mezclado y compresión			
i	Gránulos de linaclotida	27,85	139,25
ii	Isomalta	60,9	304,5
iii	Crospovidona	10	50
iv	Estearato de magnesio	0,75	3,75
vi	Talco	0,5	2,5

Ejemplo 11

Tabla 10. Tableta matriz DR de linaclotida

	Ingredientes	% en peso	Peso en kg
Granulación en lecho fluidizado			

1.	Linaclotida	0,3	2,94
2	Isomalta	93,7	937
3	Histidina	0,46	4,6
4	Cloruro de calcio dihidrato	2,57	25,7
5	Polivinil pirrolidona (PVP)	3	30
6	0,01 N HCl	c.s.p.	c.s.p.
7	Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Mezclado y compresión			
i	Gránulos de linaclotida	27,85	139,25
ii	Eudragit® L100	60,9	304,5
iii	Crospovidona	10	50
iv	Estearato de magnesio	0,75	3,75
vi	Talco	0,5	2,5

En dos ejemplos anteriores, el Eudragit® L100 puede reemplazarse por otros polímeros de disolución entérica (Eudragit® S, Eudragit® FS30D, Acryl-EZE®, HPMCAS, HPMCP, CAP, CAS, PVAP, etc.) a un porcentaje o ganancia en peso de 5 a 90 % en una tableta.

Ejemplo 12

Cápsulas revestidas entéricas para la liberación retardada de linaclotida

Además de aplicarse directamente a bolillas, gránulos o tabletas, los revestimientos entéricos pueden aplicarse, además, a cápsulas. El revestimiento de cápsulas puede llevarse a cabo en cápsulas rellenas. Las cápsulas se desempolvarán primero para crear una superficie limpia y lisa. Para impedir los defectos del revestimiento en el entorno de la conexión entre la tapa de la cápsula y el cuerpo, las cápsulas limpias se anillan antes del revestimiento. Las cápsulas anilladas se revisten con un revestimiento entérico en una bandeja para el revestimiento.

Los revestimientos entéricos podrían aplicarse a cápsulas de gelatina o HPMC y en dependencia del tamaño y propiedad del revestimiento de la cápsula pueden aplicarse de 5 a 60 % de ganancia en peso.

Ejemplo 13

Composiciones de liberación retardada que comprenden la linaclotida

Las cápsulas de liberación retardada que comprenden linacotide pueden formularse para dirigir al íleon o al colon. La composición se formula para incluir una liberación desencadenada por el pH basada en el revestimiento entérico de una tableta linacotide, cápsula o bolillas revestidas con linacotide contenida en una cápsula de gelatina dura. La composición puede formularse para que comprenda, además, aditivos estabilizadores tales como un catión divalente y un aminoácido. El PVA puede usarse como aglutinante, así como capa de protección entre la linacotide y el revestimiento entérico. La linacotide o linacotide con sobre revestimiento de PVA (como bolillas, cápsula o tableta) se puede revestir con un revestimiento entérico adicional (p. ej., Eudragit® FS30D, Eudragit® S100, Eudragit® L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L 30D-55) que se disuelve en una manera dependiente del pH para liberarse al pH apropiado de 7 en el íleon del tracto GI. Los revestimientos entéricos pueden consistir en mezclas que combinan diferentes tipos de Eudragit® - Eudragit® S100 / Eudragit® L100 en diferentes relaciones; Eudragit® S100 / Eudragit® L100-55 en varias relaciones; Eudragit® FS30D/Eudragit® L 30D-55, Eudragit® FS30DEudragit® S / Eudragit® RS o EC varias relaciones. Las composiciones pueden comprender, además, otros excipientes, incluyendo agentes plastificantes tales como citrato de trietilo. Los revestimientos pueden comprender, además, disgregantes como sólido suspendido para acelerar la liberación desencadenada por el pH, lo que resulta en sistemas mixtos como croscarmelosa de sodio/Eudragit® S. Para facilitar el procesamiento, el agente antiadherente (p. ej., talco, Aerosil® 200 o PlasAcryl™) puede usarse para evitar que los granos se peguen.

Además, dos revestimientos de Eudragit® pueden aplicarse para asegurar la liberación rápida una vez que se alcanza el pH deseado en el tracto GI - que incluye los sistemas de revestimiento parcialmente neutralizados. Los agentes reguladores tales como fosfato ácido de potasio pueden incluirse en una de las dos películas de Eudragit®. Los revestimientos de película alternativos dependientes del pH que no son Eudragit® incluyen acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa(HPMCAS, p. ej. Aqoat® AS-HF), acetato ftalato de celulosa (CAP, p. ej. Aquateric®) o goma laca.

Ejemplo 14

Composiciones linacotide con gránulos/bolillas DR y gránulos/bolillas IR

La tableta DR puede formularse mediante compresión de gránulos IR y gránulos DR en una tableta. Alternativamente, la formulación IR y DR puede integrarse en una formulación para alcanzar las cinéticas de disolución deseadas. Por ejemplo, una capa de fármaco de liberación inmediata se puede aplicar como una capa

externa o una capa inferior sobre las bolillas/gránulos que contienen la porción de DR, como se ilustra más abajo.

Tabla 11. Composición de bolillas DR de linaclotida con capa externa de IR

Ingrediente	% en peso	Peso (kg) por lote
Bolillas IR de linaclotida		
Linaclotida*	0,06	16,1
PVA	1,00	250
Cloruro de calcio	0,32	80
Histidina	0,68	170
Bolillas MCC	97,48	24,370
Talco, Imperial	0,5	125
Agua purificada*	95,56	13,000
Bolillas DR de linaclotide revestidas con Eudragit FS30D		
Bolillas con capa de linaclotida	75,19	1000
Eudragit FS 30D	22,56	1000
PlasACRYL™	2,25	150
Agua purificada*	-	500
Bolillas DR de linaclotide con capa exterior de IR		
Bolillas DR de linaclotida	98,47	299,25
Linaclotida	0,05	0,145
PVA	0,74	2,25
Cloruro de calcio	0,24	0,72
Histidina	0,50	1,53
Agua purificada*	-	117
Peso total	100	303,895

* El agua se elimina del producto durante el proceso de fabricación

Ejemplo 15

Formulación de liberación sostenida (SR) de linaclotida

En una formulación de liberación sostenida, la linaclotida se libera lenta y constantemente por un período de horas a días, de manera que se mantenga el nivel efectivo del fármaco en el torrente sanguíneo por un período de tiempo prolongado y aumente la conformidad del paciente mediante la reducción de las frecuencias de dosificación

El enfoque usado con mayor frecuencia para sostener la liberación del fármaco es a través de la formación de un sistema de matriz en el que se embebe el fármaco activo. El sistema de matriz implica, frecuentemente, el uso de materiales que controlan la liberación en las siguientes categorías: 1) Polímeros hidrofílicos con alta capacidad de gelificación tales como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbopol, goma de guar, agar-agar, alginato, manosa, galactosa, goma de xantano, quitosano, almidón modificado, poliacrilamida, polivinil pirrolidona reticulada, alcohol de polivinilo reticulado, polihidroxietil metilacrilato (PHEMA), etc.;

2) Materiales hidrofóbicos tales como polietileno, cloruro de polivinilo, etilcelulosa, polímeros de acrilato y sus copolímeros; 3) polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli(láctico-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), polianhídrido, polioctoésteres, etc.

Ejemplo 16

Composiciones de liberación según el pH y el tiempo, que comprenden linaclotida

Las composiciones de liberación retardada que combinan un revestimiento entérico (liberación dependiente del pH) con un revestimiento de liberación en el tiempo pueden aplicarse a una tableta de linaclotida, cápsula o bolillas revestidas de linaclotida contenidas en una cápsula de gelatina dura. Las composiciones pueden formularse con aditivos estabilizadores tales como un catión divalente y un aminoácido. El PVA puede usarse como aglutinante así como capa protectora en medio de la linaclotida y el revestimiento entérico.

La hidroxipropil celulosa puede usarse como un polímero de liberación en el tiempo o como un sobrerrevestimiento de la linaclotida o la linaclotida revestida con una capa protectora de PVA adicional. Las composiciones pueden revestirse con un revestimiento entérico con liberación dependiente del pH (p. ej. Eudragit®). Dos revestimientos Eudragit® diferentes pueden aplicarse con un revestimiento FS Eudragit® externo que se disuelve a pH 6,8 (para la liberación en el área del íleon y la válvula ileocecal). La fórmula de revestimiento para el revestimiento interno con Eudragit® FS puede contener: Eudragit® FS30D, Eudragit® L 30D-55, monoestearato de glicerilo, Tween® 80 y agua. Una capa Eudragit® RL-RS interna puede aplicarse para permitir la liberación sostenida del fármaco en el colon. Ambas capas podrían aplicarse como se describió anteriormente sobre bolillas revestidas con linaclotida o con linaclotida con un revestimiento protector de PVA. La fórmula de revestimiento para el revestimiento interno con Eudragit®

RL – RS puede comprender Eudragit® RL30D, Eudragit® RS30D, monoestearato de glicerilo, citrato de trietilo, Tween® 80 y agua.

Ejemplo 17

Composiciones de liberación activadas por microorganismos y por el pH, que comprenden linaclotida

Las composiciones de linaclotida de liberación retardada pueden formularse con una combinación de un revestimiento entérico para una liberación dependiente del pH y una capa de liberación activada por microorganismos (p. ej. polímero biodegradable) que pueden aplicarse a una tableta de linaclotida, cápsula o bolillas revestidas de linaclotida contenidas en una cápsula de gelatina dura. Las composiciones pueden comprender, además, aditivos estabilizadores tales como un catión divalente o un aminoácido. El PVA puede usarse como aglutinante así como capa protectora en medio de la linaclotida y el revestimiento entérico. Un polímero biodegradable puede usarse como una función de liberación como un sobrerestimiento de la linaclotida o la linaclotida revestida con una capa protectora de PVA adicional. El polímero biodegradable puede ser un revestimiento de película basado en polisacáridos de origen natural vegetal, animal o microbiano tales como pectina, quitosano, sulfato de condroitina, galactomanana y amilosa. Estas composiciones pueden incluir revestimientos mezclados o combinación de revestimientos por ejemplo con HPMC/pectina, etilcelulosa/pectina, acetato de celulosa/pectina, quitosano/pectina o pectina/Eudragit® (p. ej., Eudragit® RS 30D). Las composiciones pueden incluir excipientes adicionales tales como plastificantes. El PVA puede usarse como el polímero formador de películas, por ejemplo, en una combinación con quitosano. Estas composiciones pueden incluir, además, un revestimiento entérico adicional dependiente del pH (p. ej. Eudragit®) para una liberación más eficaz de la linaclotida en el íleon.

Ejemplo 18

Medición del contenido y la pureza de péptidos ilustrativos

El contenido y la pureza de la linaclotida pueden determinarse mediante cromatografía líquida por gradiente en fase inversa con el uso de un Sistema LC Agilent Series 1100 con el programa informático Chemstation Rev A.09.03 o un equivalente. Se usa una columna C18 YMC Pro™ (dimensiones: 3,0 x 150 mm, 3,5 µm, 120 Å; Waters Corp., Milford, MA) o un equivalente y se mantiene a 40 °C.

La fase móvil A (MPA) consiste en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético mientras que la fase móvil B (MPB) consiste en 95 % de acetonitrilo: 5 % de agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético. La elución de la linaclotida se lleva a cabo con un gradiente de 0 % a 47 % de MPB en 28 minutos seguido de un ascenso hasta 100 % de MPB en 4 minutos con un tiempo de mantenimiento de 5 minutos a 100 % de MPB para lavar la columna. El reequilibrio de la columna se realiza mediante el regreso a 0 % de MPB en 1 minuto seguido de un tiempo de mantenimiento de 10 minutos a 100 % de MPA. El régimen de flujo es de 0,6 ml/min y la detección se lleva a cabo por UV a 220 nm.

Ejemplo 19

Pruebas de liberación del fármaco in vitro

La liberación de linaclotida de las tabletas revestidas puede evaluarse por pruebas de disolución mediante el uso de un aparato de disolución por paletas USP XXIV tipo II (modelo PTWS, Pharma Test, Hainburg, Alemania). Las pruebas se realizan por triplicado, a una velocidad de las paletas de 100 rpm en 900 ml de medio de disolución mantenidos a $37,0 \pm 0,5$ °C. Las tabletas se analizan primero en ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2) durante 30 minutos o 2 horas para simular la permanencia gástrica y, después, durante 6 horas en medio regulador de pH y composición iónica variables, comparables con condiciones de pH del intestino delgado. La liberación de linaclotida puede evaluarse a pH 6,8–7,4 en dos medios reguladores compendios: Regulador de fosfato de sodio y potasio mezclados a 0,067 M (regulador de Sorensen) y regulador de fosfato de potasio a 0,05 M así como en un regulador de solución de sales con múltiples electrolitos (regulador de Hanks) pH 7,4 que tiene una composición iónica similar al fluido intestinal. Todos los reguladores son de preparación reciente con agua desionizada y desaereada mediante rociado con helio antes del uso. La cantidad de linaclotida liberada de la forma de dosificación puede determinarse mediante cromatografía líquida por gradiente en fase inversa como se describió en el Ejemplo 16.

Ejemplo 20

Estudios de disolución con bolillas revestidas con pectina y etilcelulosa

Tres formulaciones de revestimiento que contienen diferentes cantidades de pectina y Surelease® pueden prepararse y revestir las bolillas de linaclotida a diferentes grosores de las películas. La formulación de revestimiento núm. uno (F1) se prepara mediante la mezcla de una solución de pectina USP al 2 % (p/v)

en agua destilada con Surelease® y agua destilada para lograr una relación de pectina (P) con respecto a Surelease® (S) de 1:12 en peso. La formulación de revestimiento núm. dos (F2) se prepara de una manera similar, pero mediante el uso de una solución de pectina USP al 3 % (p/v) en agua destilada con Surelease® y agua destilada para lograr una relación de pectina (P) con respecto a Surelease® (S) de 1:6 en peso. La formulación de revestimiento núm. tres (F3) se prepara mediante la mezcla de una solución de pectina USP al 5 % (p/v) en agua destilada con Surelease® y agua destilada para lograr una relación de pectina (P) con respecto a Surelease® (S) de 1:3 en peso. El revestimiento se realiza mediante el uso de un revestidor de lecho fluidizado de laboratorio Aeromatic Strea-1 (Niro-Aeromatic, Columbia, MD). El revestimiento se realiza a una temperatura de entrada de 50 °C y la solución de revestimiento se aplicó a través de una tobera de rociado de 1,0 mm a una velocidad de rociado de 2 ml/min mediante el uso de una bomba peristáltica de conejo (Rainin Instrument Co. Inc., Woburn, MA) y presión de aire de rociado de 0,17 MPa (25 psi). Las soluciones de revestimiento cubren las bolillas de linaclotida para obtener diferentes grosores de revestimiento. El grosor de la película se expresa como el porcentaje teórico del peso ganado (TWG) usado con respecto al peso de las bolillas no revestidas. Las bolillas se revistieron con ganancias de peso de 9 %, 14 %, 16 % y 18 % para la formulación de revestimiento F1, ganancias de peso de 12 %, 25 %, 30 % y 35 % para la formulación de revestimiento F2, y ganancias de peso de 25 %, 35 %, 45 % y 55 % para la formulación de revestimiento F3. Las bolillas revestidas se curaron durante 30 min a 50 °C.

La liberación de linaclotida de las bolillas revestidas puede evaluarse en un analizador de disoluciones (VK 7000 Dissolution Testing Station, Vankel Industries, Inc., NJ), siguiendo el método de la cesta USP. Todas las pruebas se realizan en 900 ml de medio de disolución mantenidos a $37 \pm 0,5$ °C con una velocidad de rotación de las paletas de 50 rpm. Los estudios de disolución se llevan a cabo en condiciones que simulan el pH y las veces que probablemente se encuentran durante el tránsito en el tracto GI. Las pruebas se llevan a cabo mediante el uso de fluido gástrico simulado (SGF) durante 2 h a pH 1,4, seguido de fluido del intestino delgado simulado (SSIF) durante 4 h a pH 7,4, seguido de fluido cecal simulado (SCF) a pH 6 durante al menos 6 h (o hasta el 100 % de la liberación del fármaco) con o sin la adición de 3 ml de enzimas. El regulador con pH 6 se usó para intermediar entre el pH medio del ciego y el pH óptimo para la actividad de las enzimas. La cantidad de linaclotida liberada de la forma de dosificación se determina mediante cromatografía líquida por gradiente en fase inversa como se describió en el Ejemplo 16. Para cada experimento de disolución,

se corre un duplicado al mismo tiempo en las mismas condiciones. Después de las 4 h en SSIF, se añaden enzimas pectinolíticas a uno de los recipientes de disolución pero no al otro. Por lo tanto, uno es un estudio de liberación con enzimas y el otro es un estudio de liberación sin enzimas. Cada experimento de disolución se repite 3 veces (n=3).

Ejemplo 21

Perfiles de liberación de tabletas de linaclotida

Los perfiles de liberación de tabletas de linaclotida se han analizado a diversos valores de pH para tres formulaciones de liberación retardada. La muestra 181-64B contiene una dosis de linaclotida de 100 µg, un subrevestimiento de Opadry® II, y un revestimiento funcional de Eudragit® FS 30D y talco. La muestra 181-64C contiene una dosis de linaclotida de 100 µg, un subrevestimiento de Opadry II, y un revestimiento funcional de Eudragit® FS 30D y Eudragit® PlasAcryl™. Los perfiles de liberación para el Lote 181-64B y el Lote 181-64C se proporcionan en la Figura 1. El perfil de liberación de una dosis de linaclotida de 25 µg se proporciona en la Figura 2.

Ejemplo 22

Preparación de tabletas de linaclotida

Las tabletas de liberación retardada pueden prepararse mediante la preparación primero de los siguientes componentes del núcleo de las tabletas: una base placebo, una base de 750 µg/225 mg de linaclotida, y rellenos pregranulados.

Proceso de elaboración de la granulación:

Los componentes de las tabletas pueden prepararse en granulaciones separadas para mezclar antes de la compresión de las tabletas. El uso de los componentes separados de las tabletas, tales como, la base placebo y la base de relleno pregranulado proporcionó, entre otras cosas, propiedades ventajosas para la estabilidad y los perfiles de liberación para las tabletas. Por ejemplo, todos los componentes de las tabletas enumerados en la Tabla 12 pueden prepararse de manera separada mediante granulación en húmedo y mezclarse antes de la compresión o mezclarse juntos y procesarse como una mezcla para la granulación en húmedo. En otro proceso, los componentes de las tabletas enumerados en la Tabla 12 pueden prepararse de manera separada mediante granulación en seco y mezclarse antes de la compresión o mezclarse juntos y procesarse como una mezcla para la granulación en seco. En otro proceso, los componentes de las

tabletas se mezclan directamente para la compresión. En un proceso preferido, la base de relleno pregranulado y/o la base placebo se preparan a través de granulación en húmedo y se secan antes de mezclar con la base de linaclotida de 750 µg/225 mg. La base de linaclotida puede prepararse mediante procesos de granulación en húmedo o mediante un proceso de revestimiento de Wurster. Este proceso preferido, mostró ganancias adicionales en cuanto a la estabilidad para la tableta al reducir la exposición de la linaclotida a la humedad durante el procesamiento y minimizar la humedad residual en el núcleo de la tableta.

Tabla 12. Componentes para diversas resistencias de las tabletas

Resistencia	Placebo	25 µg	50 µg	75 µg	100 µg	150 µg	290 µg
Base placebo (%)	20,00	16,67	13,33	10,00	6,67	3,33	0,00
Base de linaclotida (es decir base de 750 ug/225 mg) (%)	0,00	3,33	6,67	10,00	13,33	16,67	38,67
Rellenos pregranulados (%)	78,75	78,75	78,75	78,75	78,75	78,75	62,58
Estearato de magnesio (%)	1,25	1,25 %	1,25 %	1,25 %	1,25 %	1,25 %	1,25 %
Total (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Después se comprime las mezclas anteriores en una prensa de tabletas adecuada para un peso de la tableta con núcleo objetivo de 225 mg. En un revestidor de bandeja perforada, añadir un subrevestimiento (OPADRY® II) a una ganancia de peso de 4 % p/p. Las condiciones de revestimiento deben establecerse y controlarse de manera que la captación de humedad durante el revestimiento se mantenga a un valor mínimo. Cuando se miden por pérdida en el secado (LOD), las tabletas subrevestidas no deben tener más de 1,5 % de LOD. En un revestidor de bandeja perforada, añadir un revestimiento funcional sobre las tabletas subrevestidas. El revestimiento funcional es Eudragit® FS30D o Eudragit® S100. Aplicar el revestimiento funcional a 5 mg de peso del polímero/cm² de la superficie de la tableta. Esto es aproximadamente una ganancia total de peso del polímero de 4,5 % durante el revestimiento funcional. Las condiciones de revestimiento

deben establecerse y controlarse de manera que la captación de humedad durante el revestimiento se mantenga a un valor mínimo. Cuando se miden por pérdida en el secado, la tableta revestida funcionalmente no debe tener más de 2,0 % de LOD.

Preparación de la base placebo

La Tabla 13 representa la formulación para la granulación de la base placebo:

Tabla 13. Formulación de la granulación de la base placebo

Componente	% p/p	Cantidad (g)
L-Histidina	2,26	112,9
Cloruro de calcio dihidrato	1,07	53,5
Alcohol polivinílico	1,50	75,0
Celulosa microcristalina	95,17	4758,6
Ácido clorhídrico, puro, fumante, solución al 37 % en agua		
Agua tratada		
Total	100	5000

La preparación de la base placebo puede realizarse primero al dispensar las materias primas de la Tabla 14.

Tabla 14. Materias primas para la preparación de la base placebo

Componente	Cantidad (g)
L-Histidina	242,2
Cloruro de calcio dihidrato	114,8
Alcohol polivinílico	160,9
Celulosa microcristalina	4758,6

Se tara el recipiente de mezcla y se añade 2682,1 ± 5,0 g de agua tratada en el recipiente. Se repara una mezcladora y comienza a agitar el agua. Se añade el EMPROVE® al agua mientras se agita y pone a funcionar el temporizador. Se cubre y calienta la solución a 70 °C mientras se agita y se mantiene la temperatura hasta que el material se disuelve según inspección visual.

Se ajusta el pH de la solución a 1,5 con ácido clorhídrico. Se añade cloruro de calcio dihidrato a la solución mientras se agita. Se mezcla hasta disolver. Se

añade L-histidina a la solución mientras se agita. Se agita durante aproximadamente 15 minutos. Se registra el pH inicial. Se ajusta el pH de la solución a 5,0 con ácido clorhídrico. Se registra el pH final de la solución y adición de ácido clorhídrico. Se mezcla hasta que todo el material se disuelva. Mientras se mezcla, se ajusta el pH de la solución a 2,5 con ácido clorhídrico. SE registra el pH final de la solución y adición de ácido clorhídrico. Se asegura que el granulador de alto cizallamiento se prepara adecuadamente para granular con la cuba de 25 l, la cuchilla de mezcla y la cortadora. Se pasa la celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla 16 hacia la cuba del granulador. Se calcula el peso neto de la solución de granulación que se va a añadir. Se bombea la solución de granulación hacia el granulador a una velocidad de aproximadamente 300 g/min mientras se mezcla con los parámetros anteriores; Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se detiene el granulador y se raspa hacia abajo los lados y el fondo de la cuba. Se mezcla durante unos 3 minutos adicionales de acuerdo con los siguientes parámetros: Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se tarar una bolsa de plástico y se descarga la granulación completada en húmedo dentro de ella. Se pesa la granulación. Se transfiere la granulación en húmedo al lecho fluido FLM-3 para el secado. Se seca la granulación mediante el uso de los siguientes ajustes aproximados. Se seca hasta que la LOD de la granulación no sea mayor que 1,2 % de humedad. Se descarga la granulación seca en una bolsa de plástico tarada.

Parámetros	Intervalo objetivo
Temperatura del producto	40 °C
Aire (de secado) del proceso	14 – 28 L/s (30 – 60 CFM)
Temperatura de entrada	60 °C

Los ajustes son solo sugerencias de ajustes y pueden ajustarse para un secado óptimo.

Se tamiza la granulación seca a través de un tamiz de malla núm. 30. Se tara una bolsa de plástico y se descarga la granulación seca dentro de ella. Se pesa la granulación. Se empaca la granulación seca en bolsas selladas con papel metálico con desecante.

Preparación de la base de linaclotida (es decir 750 µg/225 mg):

La Tabla 15 representa la formulación para la granulación base de 750 µg/225 mg:

Tabla 15. Formulación para la granulación base de 750 µg/225 mg

Componente	% p/p	Cantidad (g)
Linaclotida	0,39	19,3
L-histidina	2,26	112,9
Cloruro de calcio dihidrato	1,07	53,5
Alcohol polivinílico	1,50	75,0
Celulosa microcristalina	94,79	4.739,3
Ácido clorhídrico, puro, fumante, solución al 37 % en agua	-----	-----
Agua tratada	-----	-----
Total	100,00	5000,0

La granulación base de 750 µg/22 5 mg puede prepararse primero al dispensar las materias primas de la Tabla 16.

Tabla 16. Materias primas de la granulación base de linaclotida

Materia prima	Cantidad requerida (g)
Linaclotida	19,3
Celulosa microcristalina	4.739,3
Solución de granulación	

Mientras se mezcla, se añade la linaclotida a la solución de granulación. Se mezcla hasta disolver. Se asegura que el granulador de alto cizallamiento se prepara adecuadamente para granular con la cuba de 25 l, la cuchilla de mezcla y la cortadora. Se pasa la celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla 16 hacia la cuba del granulador. Se bombea la solución de granulación hacia el granulador a una velocidad de aproximadamente 300 g/min mientras se mezcla con los parámetros anteriores: Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se tara una bolsa de plástico y se descarga la granulación completada en húmedo dentro de ella. Se pesa la granulación. Transferir la granulación en húmedo al lecho fluido FLM-3 para el secado. Se seca la granulación mediante el uso de los siguientes ajustes

aproximados. Se seca hasta que la LOD de la granulación no sea mayor que 1,2 % de humedad. Se descarga la granulación seca en una bolsa de plástico tarada.

Parámetros	Intervalo objetivo
Temperatura del producto	40 °C
Aire (de secado) del proceso	14 – 28 L/s (30 – 60 CFM)
Temperatura de entrada	60 °C

Nota: Los ajustes son solo sugerencias de ajustes y pueden ajustarse para un secado óptimo.

Se tamiza la granulación seca a través de un tamiz de malla núm. 30. Se tarar una bolsa de plástico y se descarga la granulación seca dentro de ella. Se pesa la granulación. Se empaca la granulación seca en bolsas selladas con papel metálico con desecante.

Preparación del relleno pregranulado:

La Tabla 17 representa la formulación para los rellenos pregranulados.

Tabla 17. Formulación de la granulación de relleno

Componente	% p/p	Cantidad total (g)	Cant. por sublote (g)
Celulosa microcristalina	19,4	4,074	1,358
Croscarmelosa de sodio	5,1	1,071	357
Manitol	71,7	15,057	5,019
Alcohol polivinílico	3,8	798	266
Agua tratada	-----	-----	-----
Total	100,0	21,000	7,000

La preparación de los rellenos puede realizarse primero al dispensar las materias primas de la Tabla 18.

Tabla 18. Materias primas para la preparación de la granulación de rellenos

Materia prima	Cantidad requerida (g)
Alcohol polivinílico	840
Celulosa microcristalina – Granulación 1	1,358
Celulosa microcristalina – Granulación 2	1,358
Celulosa microcristalina – Granulación 3	1,358
Croscarmelosa de sodio – Granulación 1	357
Croscarmelosa de sodio – Granulación 2	357
Croscarmelosa de sodio – Granulación 3	357
Manitol – Granulación 1	5,019
Manitol – Granulación 2	5,019
Manitol - Granulación 3	5,019
Total	---

Después, se registra el peso de la tara del recipiente de acero inoxidable. Se tara el recipiente y pesar la cantidad requerida de agua tratada en el recipiente. Se transfiere el agua hacia un reactor con camisa. Se prepara la mezcladora y se comienza a agitar el agua en el reactor. Se añade el EMPROVE® (alcohol polivinílico) al agua mientras se agita y pone a funcionar el temporizador. Se cubre y calienta la solución a 70 °C mientras se agita y mantiene la temperatura hasta que el material se disuelve según inspección visual. Se calcula el peso del agua perdida debido a la evaporación durante el calentamiento. Se añade esta cantidad de agua tratada a la solución. Se añade una bolsa cada una de celulosa microcristalina, Ac-Di-Sol (es decir croscarmelosa de sodio), y Pearlitol 100SD (es decir manitol) a una cuba del granulador de alto cizallamiento. Se mezcla durante aproximadamente 2 minutos de acuerdo con los siguientes parámetros: Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se bombea 2217 ± 5 g de la solución de granulación hacia el granulador a una velocidad de aproximadamente 300 g/min mientras se mezcla con los parámetros anteriores: Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se detiene el granulador y se raspar hacia abajo los lados y el fondo de la cuba. Se mezcla

durante unos 30 segundos adicionales hasta 1 minuto de acuerdo con los siguientes parámetros: Velocidad del impulsor 1 (290 rpm, 5,5 m/s velocidad de la punta), velocidad de la cortadora 1 (1760 rpm). Se tara una bolsa de plástico y se descarga la granulación completada en húmedo dentro de ella. Se pesa la granulación. Se pasa la granulación en húmedo a través del Comil con el tamiz 2A375Q03763 con 5-10 % de potencia. Se transfiere la granulación en húmedo al lecho fluido FLM-3 para el secado. Se seca la granulación mediante el uso de los siguientes ajustes aproximados. Se sca hasta que la LOD de la granulación no sea mayor que 1,0 % de humedad. Se descarga la granulación seca en una bolsa de plástico tarada.

Parámetros	Intervalo objetivo
Temperatura del producto	40 °C
Aire (de secado) del proceso	14 – 28 L/s (30 – 60 CFM)
Temperatura de entrada	60 °C

Los ajustes son solo sugerencias de ajustes y pueden ajustarse para un secado óptimo.

Se muele la granulación con Comil, impulsor redondeado, tamiz 2A045R03137. Se realiza el análisis del tamaño de partículas con una criba sónica mediante el uso de los siguientes tamaños de tamices (en micras): 38,75,106,150,180,250. Se tara una bolsa de plástico y se descarga la granulación seca y molida dentro de ella. Se pesa la granulación. Se empaca la granulación seca en bolsas selladas con papel metálico con desecante.

Ejemplo 23

Mezclado y compresión de tabletas de 25 µg

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, una tableta de linaclotida de una dosis de 25 µg puede prepararse con la formulación de la Tabla 19.

Tabla 19 Formulación de una tableta de linaclotida de 25 µg:

Componente	% p/p	Cantidad (g)
Rellenos pregranulados	78,750	5118,8

Base de linaclotida	3,333	216,7
Base placebo	16,667	1083,4
Estearato de magnesio	1,250	81,3
Total	100	6500

Primero, se dispensan las materias primas de la Tabla 20.

Tabla 20. Materias primas para la preparación de tabletas de linaclotida de 25 µg

Materia prima	Cantidad requerida (g)
Rellenos pregranulados Submezcla A	2559,4
Rellenos pregranulados Submezcla B	2559,4
Base de linaclotida	227,5
Base placebo	1137,5
Estearato de magnesio Submezcla A	40,6
Estearato de magnesio Submezcla B	40,6
Total	6565,0

Premezcla: Se prepara una mezcladora de 8 l (8 qt) y se añade la base de 750 µg/225 mg y la base placebo. Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la premezcla dentro de ella.

Submezcla A: Se añade 650 g de la premezcla a una v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se añade los rellenos pregranulados para la Submezcla A a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se pasa el estearato de magnesio para la Submezcla A a través del tamiz de malla 40. Se añade a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 3 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la mezcla dentro de ella.

Submezcla B: Se añade 650 g de la premezcla a una v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se añade los rellenos pregranulados a la submezcla B a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se pasa el estearato de magnesio para la submezcla B a través del tamiz de malla 40. Se añade a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 3 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la mezcla dentro de ella.

Compresión: Se asegura que una prensa de tabletas Korsch XL 100 con herramental sc 0,81 cm (0,32”) se prepara por SOP E-59 con herramental cóncavo redondeado 0,81 cm (0,32”) (10 estaciones deseadas), el alimentador de paletas, y que el resto de los componentes se aseguren adecuadamente. Se rota manualmente la mesa del troquel al menos una revolución completa para asegurar una instalación adecuada. Se confirma visualmente la presencia de todos los troqueles y punzones, y que los troqueles estén alineados con la mesa del troquel. Se verifica que las especificaciones de la mesa cumplan las especificaciones de tabletas en proceso de la Tabla 21.

Tabla 21. Especificaciones de tabletas en proceso

Parámetros	Objetivo
Peso promedio de la tableta	225 mg
Grosor individual	4,0 - 4,5 mm (solo la guía)
Dureza de tabletas individuales	10 kP
Friabilidad (100 gotas)	NO MÁS DE 0,6 %
Desintegración individual	NO MÁS DE 15 min

Se carga la mezcla en la tolva. Se ajusta la velocidad de la torreta a 20 RPM. Se ajusta la cantidad de llenado del troquel y los parámetros de compresión para producir una tableta con un peso objetivo de 225 mg y con una dureza objetivo de 8-12 kP. Todo el material de desecho debe recolectarse en la bolsa de plástico para el desecho de tabletas. Se inicia el temporizador y se comprime las tabletas.

Ejemplo 24

Mezclado y compresión de tabletas de 100 µg

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, una tableta de linaclotida de una dosis de 100 µg puede prepararse con la formulación de la Tabla 22.

Tabla 22. Formulación de una tableta de linaclotida de 100 µg:

Componente	% p/p	Cantidad (g)
Rellenos pregranulados	78,750	9843,8
Base de linaclotida	3,333	1666,6
Base placebo	16,667	833,4
Estearato de magnesio	1,250	156,3
Total	100	12500

Primero, se dispensa las materias primas de la Tabla 23.

Tabla 23. Materias primas para la preparación de tabletas de linaclotida de 100 µg

Materia prima	Cantidad requerida (g)
Rellenos pregranulados	9843,8
Base de linaclotida	1750,0
Base placebo	875,0
Estearato de magnesio	156,3
Total	12.625,0

Premezcla: Se prepara una mezcladora de 16 qt (15 qt) y se añade la base de 750 µg/225 mg y base placebo. Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la premezcla dentro de ella. Se añade 2500 g de la premezcla a una v-mezcladora de 28 litros (1 pie cúbico). Se añade los rellenos pregranulados a la v-mezcladora de 28 litros (1 pie cúbico). Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se pasa el estearato de magnesio a través del tamiz de malla 40. Se añade a la v-mezcladora de 28 litros (1 pie cúbico). Se cierra las tapas y se mezcla durante 3 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la mezcla dentro de ella.

Compresión: Se asegura que una prensa de tabletas Korsch XL 100 con herramental sc 0,81 cm (0,32”) se prepara por SOP E-59 con herramental cóncavo redondeado 0,81 cm (0,32”) (10 estaciones deseadas), el alimentador de paletas, y que el resto de los componentes se aseguren adecuadamente. Se rota manualmente la mesa del troquel al menos una revolución completa para asegurar una instalación adecuada. Se confirma visualmente la presencia de todos los troqueles y punzones, y que los troqueles estén alineados con la mesa del troquel. Se verifica que las especificaciones de la mesa cumplan las especificaciones de tabletas en proceso de la Tabla 24.

Tabla 24. especificaciones de tabletas en proceso

Parámetros	Objetivo
Peso promedio de la tableta	225 mg
Grosor individual	4,0 - 4,5 mm (solo la guía)
Dureza de tabletas individuales	10 kP
Friabilidad (100 gotas)	NO MÁS DE 0,6 %
Desintegración individual	NO MÁS DE 15 min

Se carga la mezcla en la tolva. Se ajusta la velocidad de la torreta a 20 RPM. Se ajusta la cantidad de llenado del troquel y los parámetros de compresión para producir una tableta con un peso objetivo de 225 mg y con una dureza objetivo de 8-12 kP. Todo el material de desecho debe recolectarse en la bolsa de plástico para el desecho de tabletas. Se inicia el temporizador y se comprime las tabletas.

Ejemplo 25

Mezclado y compresión de tabletas de 290 µg

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, una tableta de linaclotida de una dosis de 290 µg puede prepararse con la formulación de la Tabla 25.

Tabla 25. Formulación de una tableta de linaclotida de 290 µg:

Componente	% p/p	Cantidad (g)
Rellenos pregranulados	60,10	3906,5
Base de linaclotida	38,65	2512,3
Estearato de magnesio	1,25	81,3
Total	100	6500

Primero, se dispensa las materias primas de la Tabla 26.

Tabla 26. Materias primas para la preparación de tabletas de linaclotida de 290 µg

Materia prima	Cantidad requerida (g)
Rellenos pregranulados Submezcla A	1953,3
Rellenos pregranulados Submezcla B	1953,3
Base de linaclotida Submezcla A	1256,1
Linaclotide base submezcla B	1256,1
Estearato de magnesio Submezcla A	40,6
Estearato de magnesio Submezcla B	40,6
Total	6500,0

Submezcla A: Se añade los rellenos pregranulados y la base de linaclotida para la Submezcla A a una v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se pasa el estearato de magnesio para la Submezcla A a través del tamiz de malla 40. Se añade a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 3 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la mezcla dentro de ella.

Submezcla B: Se añade los rellenos pregranulados y la base de linaclotida para la Submezcla B a una v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 10 minutos Se pasa el estearato de magnesio para la submezcla B a través del tamiz de malla 40. Se añade a la v-mezcladora de 15 l (16 qt). Se cierra las tapas y se mezcla durante 3 minutos Se tara una bolsa de plástico, y se descarga la mezcla dentro de ella.

Compresión: Se asegura que una prensa de tabletas Korsch XL 100 con herramental sc 0,81 cm (0,32”) se prepara por SOP E-59 con herramental cóncavo redondeado 0,81 cm (0,32”) (10 estaciones deseadas), el alimentador de paletas, y que el resto de los componentes se aseguren adecuadamente. Se rota manualmente la mesa del troquel al menos una revolución completa para asegurar una instalación adecuada. Se confirma visualmente la presencia de todos los troqueles y punzones, y que los troqueles estén alineados con la mesa del troquel.

Se verifica que las especificaciones de la mesa cumplan las especificaciones de tabletas en proceso de la Tabla 27.

Tabla 27. especificaciones de tabletas en proceso

Parámetros	Objetivo
Peso promedio de la tableta	225 mg
Grosor individual	4,0 - 4,5 mm (solo la guía)
Dureza de tabletas individuales	10 kP
Friabilidad (100 gotas)	NO MÁS DE 0,6 %
Desintegración individual	NO MÁS DE 15 min

Se carga la mezcla en la tolva. Se ajusta la velocidad de la torreta a 20 RPM. Se ajusta la cantidad de llenado del troquel y los parámetros de compresión para producir una tableta con un peso objetivo de 225 mg y con una dureza objetivo de 8-12 kP. Todo el material de desecho debe recolectarse en la bolsa de plástico para el desecho de tabletas. Se inicia el temporizador y se comprime las tabletas.

Ejemplo 26

Sub-revestimiento de Tabletas de 25 µg de linaclotida

Las tabletas de 25 µg del Ejemplo 23 pueden subrevestirse con un subrevestimiento Opadry® II. La fórmula de la Tabla 28 representa las cantidades necesarias para preparar el material de revestimiento, que se prepara en exceso para tener en cuenta las pérdidas en el proceso de revestimiento.

Tabla 28. Fórmula de subrevestimiento para tabletas de 25 µg

Componente	% p/p	g/lote
Blanco Opadry II	20	400
Agua purificada	80	1600
Total	100	2000

Se dispensa 1600 g de agua purificada en un recipiente de tamaño adecuado. Se dispensa 400 g de Opadry® II en un recipiente de tamaño adecuado. Se añade

Opadry® al agua. Se calcula la cantidad teórica de solución necesaria para aplicar un aumento de peso de 4,0 %, con una eficiencia teórica del 85 %. Se prepara una bolsa de polietileno para las tabletas de desecho recogidas durante el proceso de revestimiento. Se asegura que la Compu-Lab se fijó con la unidad de bandeja y cámara de sobrepresión de 48 centímetros (19 pulgadas). Se verifica que las líneas de alimentación líquida son tuberías Tygon 17. Se verifica que la unidad de pistola está instalada en la bandeja. La unidad de pistola rociadora debe consistir en una pistola rociadora JAU de 1 x ¼ montada con una boquilla de rociado de líquido 40100 AB y cabezal de aire coincidente. La unidad de pistola debe montarse lo más lejos posible del lecho de la tableta, con el ángulo de rociado perpendicular a la tercera parte superior del lecho. Se verifica el peso de la tableta inicial mediante el pesado de 100 tabletas sin revestir. Se calcula el peso promedio de una sola tableta mediante la división del peso de las tabletas por 100. Se comprueba la humedad inicial de la tableta al aplastar aproximadamente 1 gramo de tabletas y ejecutar el LOD por 10 minutos a 105 °C. Se ajusta la bomba de manera que el caudal de líquido sea aproximadamente 10 g/min. Se acondiciona los conductos posteriores a las pistolas y se verifica que no haya fugas en los conductos o pistola. Se carga las tabletas en la bandeja de revestimiento y se comienza a calentar por 20 minutos con una entrada de temperatura de 50 °C y flujo de aire de 165 L/s (350 CFM). Se sacude de vez en cuando durante el calentamiento.

Una vez que se alcanza la temperatura del lecho objetivo, se comienza el rociado de la suspensión de revestimiento de acuerdo con los parámetros de proceso objetivo descritos en la Tabla 29 más abajo. Se comprueba e informa el contenido de humedad de la tableta periódicamente como se desee. Una vez que se aplica la cantidad teórica de la solución se verifica las tabletas para el aumento de peso. Cuando se alcanza 4 % de aumento de peso, se detiene el rociado y se seca las tabletas durante 30 minutos con una temperatura de entrada de 50 °C, se reduce la velocidad de la bandeja a un mínimo o se sacude. Se descarga las tabletas y se determina el peso nuevo de las tabletas revestidas.

Tabla 29. Parámetros del proceso objetivo

Parámetros	Objetivo
Índice de rociado	10 g/min
Temperatura de entrada	65 °C
Flujo de aire	165 L/s (350 CFM)

Aire de rociado	0,3 MPa (40 PSI)
Velocidad de la bandeja	11 RPM
Temperatura de salida	47 °C
Temperatura del lecho	50 °C

Ejemplo 27

Sub-revestimiento de tabletas de linaclotida de 100 µg

Las tabletas de 100 µg del Ejemplo 24 pueden subrevestirse con un revestimiento Opadry® II. La fórmula de la Tabla 30 representa las cantidades necesarias para preparar el material de revestimiento, que se prepara en exceso para tener en cuenta las pérdidas en el proceso de revestimiento.

Tabla 30. Fórmula de subrevestimiento para tabletas de 100 µg

Componente	% p/p	g/lote
Blanco Opadry II	20	1000
Agua purificada	80	4000
Total	100	5000

Se dispensa 4000 g de agua purificada en un recipiente de tamaño adecuado. Se dispensa 1000 g de Opadry® II en un recipiente de tamaño adecuado. Se añade Opadry® al agua. Se calcula la cantidad teórica de solución necesaria para aplicar un aumento de peso de 4,0 %, con una eficiencia teórica del 85 %. Se asegura que la Compu-Lab se fijó con la unidad de bandeja y cámara de sobrepresión de 61 centímetros (24 pulgadas). Se verifica que las líneas de alimentación líquida son tuberías Tygon 17. Se verifica que la unidad de pistola está instalada en la bandeja. La unidad de pistola rociadora debe consistir en una pistola rociadora JAU de 2 x ¼ montada con una boquilla de rociado de líquido 40100 AB y cabezal de aire coincidente. La unidad de pistola debe montarse lo más lejos posible del lecho de la tableta, con el ángulo de rociado perpendicular a la tercera parte superior del lecho. Se verifica el peso de la tableta inicial mediante el pesado de 100 tabletas sin revestir. Se calcula el peso promedio de una sola tableta mediante la división del peso de las tabletas por 100. Se comprueba la humedad inicial de la tableta al aplastar aproximadamente 1 gramo de tabletas y ejecutar el LOD por 10 minutos a 105 °C. Se ajusta la bomba de manera que el caudal de líquido sea aproximadamente 20 g/min. Se acondiciona los conductos posteriores a las pistolas y se verifica que no haya fugas en los conductos o pistola Se carga las

tabletas en la bandeja de revestimiento y se comienza a calentar por 20 minutos con una entrada de temperatura de 50 °C y flujo de aire de 189 L/s (400 CFM). Se sacude de vez en cuando durante el calentamiento.

Una vez que se alcanza la temperatura del lecho objetivo, se comienza el rociado de la suspensión de revestimiento de acuerdo con los parámetros de proceso objetivo descritos en la Tabla 31 más abajo. Se comprueba e informa el contenido de humedad de la tableta periódicamente como se desee. Una vez que se aplica la cantidad teórica de la solución se verifica las tabletas para el aumento de peso. Cuando se alcanza 4 % de aumento de peso, se detiene el rociado y se seca las tabletas durante 30 minutos con una temperatura de entrada de 50 °C, se reduce la velocidad de la bandeja a un mínimo o se sacude. Se descarga las tabletas y se determina el peso nuevo de las tabletas revestidas.

Tabla 31. Parámetros del proceso objetivo

Parámetros	Objetivo
Índice de rociado	20 g/min
Temperatura de entrada	65 °C
Flujo de aire	189 L/s (400 CFM)
Aire de rociado	0,3 MPa (40 PSI)
Velocidad de la bandeja	10 RPM
Temperatura de salida	47 °C
Temperatura del lecho	50 °C

Ejemplo 28

Sub-revestimiento de tabletas de linaclotida de 290 µg

Las tabletas de 290 µg del Ejemplo 25 pueden subrevestirse con un revestimiento Opadry® II. La fórmula de la Tabla 32 representa las cantidades necesarias para preparar el material de revestimiento, que se prepara en exceso para tener en cuenta las pérdidas en el proceso de revestimiento.

Tabla 32. Fórmula de subrevestimiento para tabletas de 100 µg

Componente	% p/p	g/lote
Blanco Opadry II	20	400
Agua purificada	80	1600

Total	100	2000
-------	-----	------

Se dispensa 1600 g de agua purificada en un recipiente de tamaño adecuado. Se dispensa 400 g de Opadry® II en un recipiente de tamaño adecuado. Se añade Opadry® al agua. Se calcula la cantidad teórica de solución necesaria para aplicar un aumento de peso de 4,0 %, con una eficiencia teórica del 85 %. Se asegura que la Compu-Lab se fijó con la unidad de bandeja y cámara de sobrepresión de 48 centímetros (19 pulgadas). Se verifica que las líneas de alimentación líquida son tuberías Tygon 17. Se verifica que la unidad de pistola está instalada en la bandeja. La unidad de pistola rociadora debe consistir en una pistola rociadora JAU de 1 x ¼ montada con una boquilla de rociado de líquido 40100 AB y cabezal de aire coincidente. La unidad de pistola debe montarse lo más lejos posible del lecho de la tableta, con el ángulo de rociado perpendicular a la tercera parte superior del lecho. Se verifica el peso de la tableta inicial mediante el pesado de 100 tabletas sin revestir. Se calcula el peso promedio de una sola tableta mediante la división del peso de las tabletas por 100. Se comprueba la humedad inicial de la tableta al aplastar aproximadamente 1 gramo de tabletas y ejecutar el LOD por 10 minutos a 105 °C. Se ajusta la bomba de manera que el caudal de líquido sea aproximadamente 10 g/min. Se acondiciona los conductos posteriores a las pistolas y se verifica que no haya fugas en los conductos o pistola. Se carga las tabletas en la bandeja de revestimiento y se comienza a calentar por 20 minutos con una entrada de temperatura de 50 °C y flujo de aire de 165 L/s (350 CFM). Se sacude de vez en cuando durante el calentamiento.

Una vez que se alcanza la temperatura del lecho objetivo, se comienza el rociado de la suspensión de revestimiento de acuerdo con los parámetros de proceso objetivo descritos en la Tabla 33 más abajo. Se comprueba e informa el contenido de humedad de la tableta periódicamente como se desee. Una vez que se aplica la cantidad teórica de la solución se verifica las tabletas para el aumento de peso. Cuando se alcanza 4 % de aumento de peso, se detiene el rociado y se seca las tabletas durante 30 minutos con una temperatura de entrada de 50 °C, se reduce la velocidad de la bandeja a un mínimo o se sacude. Se descarga las tabletas y se determina el peso nuevo de las tabletas revestidas.

Tabla 33. Parámetros del proceso objetivo

Parámetros	Objetivo
Índice de rociado	10 g/min

Temperatura de entrada	65 °C
Flujo de aire	165 L/s (350 CFM)
Aire de rociado	0,3 MPa (40 PSI)
Velocidad de la bandeja	1 RPM
Temperatura de salida	47 °C
Temperatura del lecho	50 °C

Ejemplo 29

Revestimiento funcional o entérico de las tabletas de linaclotida

Las tabletas de ejemplos anteriores pueden prepararse con un revestimiento funcional. La formulación de la Tabla 34 representa las cantidades necesarias para preparar el material de revestimiento, que se prepara en exceso para tener en cuenta las pérdidas en el proceso de revestimiento:

Tabla 34. Formulación para el proceso de revestimiento funcional

Componente	% p/p
Eudragit ® S100	9,94
1N NH ₃	6,75
Citrato de trietilo	4,97
Talco	4,97
Agua purificada	73,37
Total	100

Para preparar el revestimiento funcional, se dispensa la cantidad necesaria de Eudragit® S100 en un recipiente de tamaño adecuado. Se dispensa 2/3 de la cantidad de agua purificada requerida en un recipiente de tamaño adecuado. Se comienza la agitación del agua hasta que se alcanza un vórtice. Se añade S100 lentamente al agua y se mezcla hasta que el polvo se humedece completamente y la formación de grumos o espuma se ha disipado (aproximadamente 5 minutos). Se dispensa la cantidad requerida de NH3 1N en un recipiente de tamaño adecuado. Se añade el NH3 1N lentamente en la suspensión de Eudragit® y se mezcla por un mínimo de 60 minutos. Se dispensa la cantidad requerida de citrato de trietilo en un recipiente de tamaño adecuado. Se añade el citrato de trietilo en la suspensión de Eudragit® y se mezcla por un mínimo de 60 minutos. Se dispensa la cantidad requerida de Talco en un recipiente de tamaño adecuado. Se homogeneiza el talco en el 1/3 de agua purificada restante por 10 minutos (o hasta

homogeneidad) con el uso de un homogeneizador Silverson. Se vierte la suspensión de talco en la suspensión de Eudragit® mientras se agita. Se mezcla durante no más de 5 minutos. Se tamiza la suspensión de revestimiento a través de un tamiz de malla núm. 30.

Se calcula la cantidad teórica de solución necesaria para aplicar un aumento de peso de 9,0 %, con una eficiencia teórica del 90 %. Se asegura que la Compu-Lab se fijó con la unidad de bandeja y cámara de sobrepresión de 48 centímetros (19 pulgadas). Se verifica que las líneas de alimentación líquida son tuberías Tygon 17. Se verifica que la unidad de pistola está instalada en la bandeja. La unidad de pistola rociadora debe consistir en una pistola rociadora JAU de 1 x ¼ montada con una boquilla de rociado de líquido 40100 AB y cabezal de aire coincidente. La unidad de pistola debe montarse lo más lejos posible del lecho de la tableta, con el ángulo de rociado perpendicular a la tercera parte superior del lecho. Se carga las tabletas en la bandeja de revestimiento. Se calienta las tabletas con una temperatura de entrada de 30 grados. Se asegura que la temperatura del lecho alcance aproximadamente 30 grados antes de proceder a la siguiente etapa. Se ajusta la bomba de manera que el caudal de líquido sea aproximadamente 12 g/min. Se acondiciona los conductos posteriores a las pistolas y se verifica que no haya fugas en los conductos o pistola Se comprueba la humedad inicial de la tableta mediante aplastamiento de aproximadamente 2 gramos de tabletas y correr la LOD por 10 minutos a 105 °C.

Una vez que se alcanza la temperatura del lecho objetivo, se comienza el rociado de la suspensión de revestimiento de acuerdo con los parámetros de proceso objetivo descritos en la Tabla 35 más abajo. Se comprueba e informa el contenido de humedad de la tableta periódicamente como se desee. Una vez que se aplica la cantidad teórica de la solución se verifica las tabletas para el aumento de peso. Cuando se alcanza 9 % de aumento de peso, se detiene el rociado y se seca las tabletas durante 5-10 minutos con una temperatura de entrada de 40 °C, se reduce la velocidad de la bandeja a un mínimo o se sacude.

Tabla 35. Parámetros del proceso objetivo para el proceso de revestimiento por rociado

Parámetros	Objetivo
Índice de rociado	12 – 20 g/min ¹
Temperatura de entrada	43 °C ¹

Flujo de aire	142 L/s (300 CFM)
Aire de rociado	0,24 MPa (35 PSI)
Velocidad de la bandeja	12 RPM
Temperatura de salida	33 °C
Temperatura del lecho	35 °C

1 Se ajusta según sea necesario para mantener la temperatura del lecho.

Se comprueba la humedad final de la tableta mediante aplastamiento de aproximadamente 2 gramos de tabletas y correr la LOD por 10 minutos a 105 °C. La humedad debe ser ≤ que la humedad inicial de la tableta. Se descarga las tabletas y se determina el peso nuevo de las tabletas revestidas. Se seca las tabletas por al menos 2 horas en un horno de convección mecánica con la temperatura ajustada a 40 °C. Dejar que las tableta s alcancen 25-30 °C antes de su envasado a granel. Se empaca las tabletas a granel en bolsa de aluminio con desecantes y se almacena a 5 °C.

Ejemplo 30

Cápsula de linaclotida resistente a los ácidos y formulación de cápsula recubierta resistente a los ácidos

Las cápsulas de linaclotida resistente a los ácidos y las cápsulas revestidas pueden prepararse para la liberación dirigida. Una formulación de una cápsula de linaclotida resistente a los ácidos se proporciona en la Tabla 36.

Tabla 36. Formulación de cápsula de linaclotida resistente a los ácidos

Dosis baja/concentración de la dosis pediátrica 145 µg/225 mg			
Ingrediente	%	mg/g	kg/lote
Cloruro de calcio	0,32 %	3,200	0,080
Histidina USP	0,68 %	6,800	0,170
PVA, USP	1,50 %	15,000	0,375
Linaclotida	0,06 %	0,645	0,0161
Talco	0,60 %	6,000	0,1500
Celulosa microcristalina, NF (Bolillas de	96,85 %	968,500	24,213

Celphere CP305)			
Agua purificada, USP	NA	-	13,000
Ácido clorhídrico (10 %), USP	NA	-	0,142
Sub revestimiento de las bolillas de dosis baja			
Bolillas de linaclotida de dosis baja, 145 µg/225 mg	90,9	909,0	2,00
Polivinilpirrolidona (Kollidon k30 LP) o Alcohol polivinílico USP	8,6	86,0	0,190
Talco, Luzenac	0,5	5,0	0,0,11
Agua purificada*	-	-	2,5
Peso seco total	100,0	-	2,201
Encapsulación de bolillas subrevestidas de dosis baja en cápsulas resistentes a los ácidos			

Las cápsulas resistentes a los ácidos pueden incluir además un revestimiento. Una formulación de cápsula de linaclotida resistente a los ácidososis se proporciona en la Tabla 35. La Figura 3 muestra un perfil de disolución de cápsulas resistentes a los ácidos sin revestir y revestidas en medio ácido.

<i>Revestimiento de cápsulas AR encapsuladas</i>		
<i>Nombre</i>	<i>Porcentaje en peso %</i>	<i>P/lote (kg) sólido</i>
Cápsulas de AR tamaño 1 rellenas con 10 % de subrevestido de PVPLP	84,49	0,390
FS30D	10,18	0,157
L30D-55	3,39	0,052
TEC	0,68	0,0031
Talco, Pharma M	0,43	0,0020
PlasAcryl T20	0,81	0,0125
Agua purificada*	-	0,130
Total %	100,00	-

Otra modalidades

La presente invención no se limita en su alcance por las modalidades específicas descritas en la presente descripción. De hecho, varias modificaciones de la invención además de las descritas en la presente resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se entiende que esas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Además, debe entenderse que todos los valores son aproximados, y se proporcionan para la descripción.

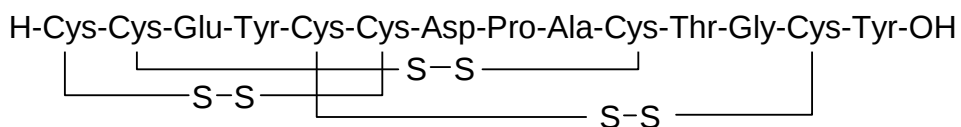
Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, descripciones de productos, y protocolos se citan en esta solicitud, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

SE REIVINDICA:

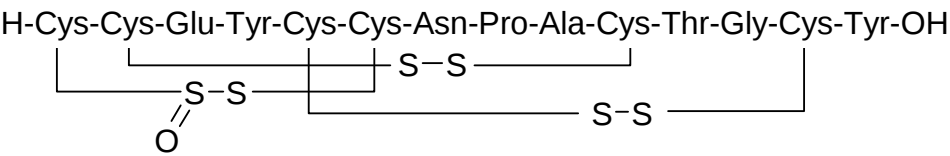
1. Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición es una tableta de liberación retardada o cápsula de liberación retardada.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende la tableta de liberación retardada.
4. La composición de cualquier reivindicación 1-3, que comprende, además, un revestimiento funcional o entérico.
5. La composición de cualquier reivindicación 1-3, que comprende, además, un revestimiento entérico y película o subrevestimiento de polímero protector.
6. La composición de la reivindicación 4 o 5, en donde el revestimiento entérico se selecciona de copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®); acetato succinato de celulosa (CAS); ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP); acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS); ftalato de acetato de polivinilo (PVAP); copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo; alginato de sodio y ácido esteárico; goma de guar; y carbómeros.
7. La composición de las reivindicaciones 4 o 5, en donde el revestimiento entérico comprende Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, o mezcla de estos.
8. La composición de las reivindicaciones 5-7, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.
9. La composición de cualquier reivindicación 1-8, en donde la composición libera al menos 70 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
10. La composición de cualquier reivindicación 1-8, en donde la composición libera al menos 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
11. La composición de cualquier reivindicación 1-10, en donde la composición tiene un índice de desintegración menor que 30 segundos a un pH mayor que 5 o 7.
12. La composición de cualquier reivindicación 1-11, en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal, o colon.
13. La composición de cualquier reivindicación 1-12, en donde la composición se desintegra en el íleon o colon.

14. La composición de cualquier reivindicación 1-13, en donde la composición comprende, además, un polímero, una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida, o una cantidad estabilizante de un catión, o una combinación o mezcla de estos.
15. La composición de cualquier reivindicación 1-14, en donde la composición comprende un polímero.
16. La composición de cualquier reivindicación 1-15, en donde la composición comprende 0,01 y 30 % en peso de un polímero, con respecto al peso total de la composición.
17. La composición de cualquier reivindicación 1-15, en donde la composición comprende entre 1 y 25 % en peso de un polímero, con respecto al peso total de la composición.
18. La composición de cualquier reivindicación 1-15, en donde la composición comprende entre 1 y 10 % en peso de un polímero, con respecto al peso total de la composición.
19. La composición de cualquier reivindicación 1-15, en donde la composición comprende entre 2 y 4 % en peso de un polímero, con respecto al peso total de la composición.
20. La composición de cualquier reivindicación 1-19, en donde el polímero es polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), o una combinación o mezcla de estos.
21. La composición de cualquier reivindicación 1-20, en donde la composición comprende una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida.
22. La composición de cualquier reivindicación 1-21, en donde la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 400:1 y 1:1.
23. La composición de cualquier reivindicación 1-21, en donde la composición comprende una relación molar de amina primaria estéricamente impedida a linaclotida entre 200:1 y 50:1.
24. La composición de la reivindicación 23, en donde la amina primaria estéricamente impedida es un aminoácido.
25. La composición de la reivindicación 24, en donde el aminoácido es histidina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos.
26. La composición de cualquier reivindicación 1-25, en donde la composición comprende una cantidad estabilizante de un catión.
27. La composición de la reivindicación 26, en donde la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 300:1 y 1:1.

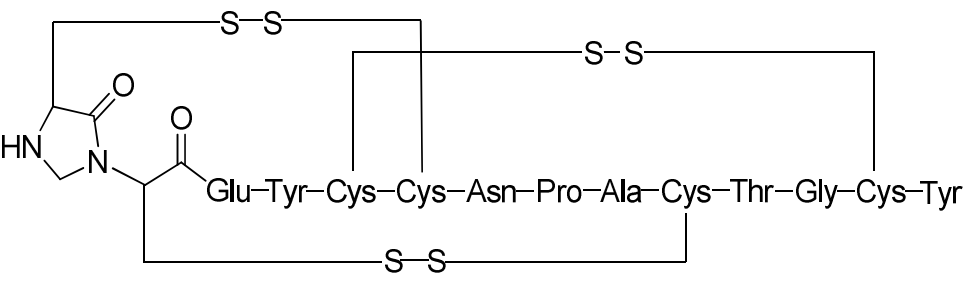
28. La composición de la reivindicación 26, en donde la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 250:1 y 30:1.
29. La composición de cualquier reivindicación 26-28, en donde el catión es calcio, magnesio, manganeso, zinc, potasio, sodio, o una mezcla de estos.
30. La composición de cualquier reivindicación 26-29, en donde el catión es un catión metálico divalente.
31. La composición de la reivindicación 30, en donde el catión metálico divalente es Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , o una mezcla de estos.
32. La composición de cualquier reivindicación 1-31, en donde la composición comprende un polímero, una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida, y una cantidad estabilizante de un catión.
33. La composición de la reivindicación 32, en donde la composición comprende una cantidad estabilizante de un polímero seleccionado de PVP y PVA; una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de histidina, leucina, isoleucina, alanina, y metionina; y una cantidad estabilizante de un catión seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , o una mezcla de estos.
34. La composición de la reivindicación 33, en donde la composición comprende (i) entre 0,01 y 30 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de histidina, leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida entre 400:1 y 1:1, y (iii) un catión seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , o una mezcla de estos, en una relación molar de catión a linaclotida entre 300:1 y 1:1.
35. La composición de la reivindicación 33, en donde la composición comprende (i) entre 1 y 10 % en peso de PVA, (ii) histidina en una relación molar de histidina a linaclotida entre 400:1 y 50:1, y (iii) Ca^{2+} en una relación molar de Ca^{2+} a linaclotida entre 300:1 y 30:1.
36. La composición de cualquier reivindicación 1-35, en donde la composición comprende, además, un producto de hidrólisis que tiene una estructura de:



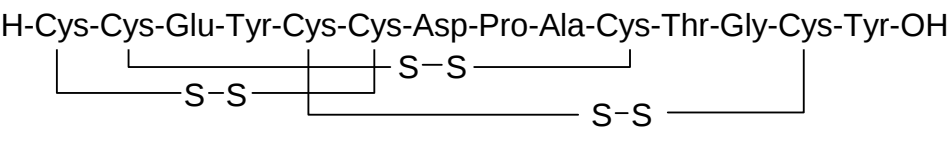
37. La composición de la reivindicación 36, en donde la composición comprende menos de 5 % en peso del producto de hidrólisis.
38. La composición de cualquier reivindicación 1-37, en donde la composición comprende, además, un producto de oxidación que tiene una estructura de:



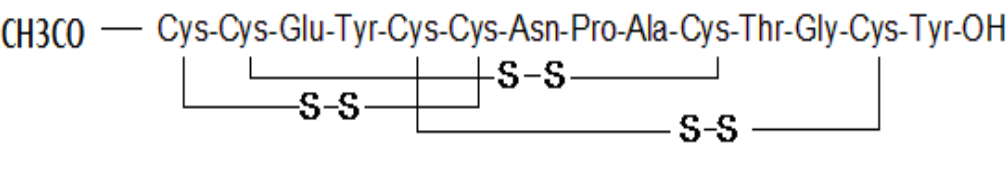
39. La composición de la reivindicación 38, en donde la composición comprende menos de 5 % en peso del producto de oxidación.
40. La composición de cualquier reivindicación 1-39, en donde la composición comprende, además, linaclotida en forma reducida.
41. La composición de la reivindicación 40, en donde la composición comprende menos de 5 % en peso de la linaclotida en forma reducida.
42. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación 1-41, que comprende, además, uno o más péptidos seleccionados de:
- i. un péptido (“Cys¹-IMD”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de e aminoácido de:



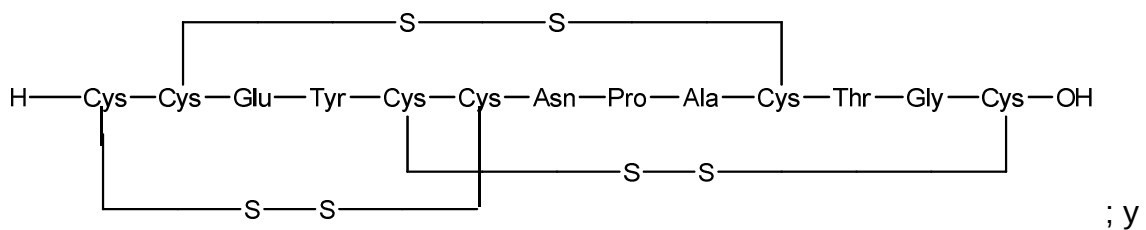
- ii. un péptido de hidrólisis (“Asp⁷”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



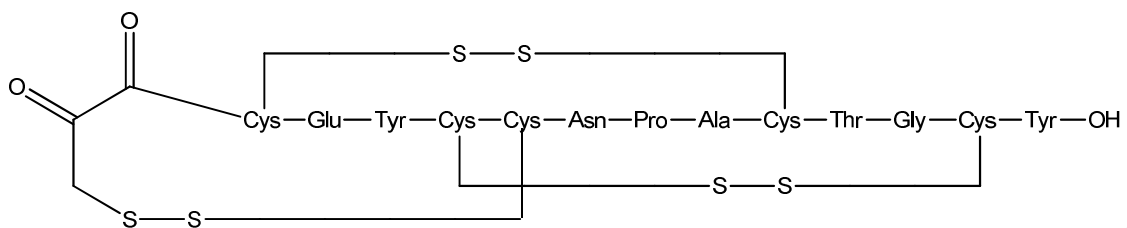
- iii. un péptido de acetilación (“Cys¹-N-Acetyl”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



- iv. un péptido de trisulfuro de linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos de Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr, en donde un átomo de azufre adicional puede unirse a cualesquiera de los seis cisteinil azufrados;
- v. un péptido ("Des-Tyr¹⁴ⁿ") o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



- vi. un péptido ("péptido Cys¹-α-cetona"), o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



43. La composición de cualquier reivindicación 1-42, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 1 µg a 2 mg.
44. La composición de cualquier reivindicación 1-43, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 25 µg, 36 µg, 50 µg, 72 µg, 75 µg, 100 µg, 145 µg, 150 µg, 290 µg, 300 µg, o 600 µg.
45. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 25 µg.
46. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 50 µg.
47. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 75 µg.
48. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 100 µg.

49. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 150 µg.
50. La composición de la reivindicación 44, en donde la linaclotida está presente en la composición en una concentración de 290 µg.
51. Una composición de liberación retardada que comprende una tableta con revestimiento entérico, en donde la tableta comprende:
- linaclotida;
 - Ca²⁺;
 - histidina; y
 - alcohol polivinílico (PVA).
52. La composición de la reivindicación 51, en donde el revestimiento entérico comprende copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®); acetato succinato de celulosa (CAS); ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP); PVP; PVA; acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS); ftalato de acetato de polivinilo (PVAP); copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo; alginato de sodio y ácido esteárico; goma de guar; carbómeros; o mezclas de estos.
53. La composición de las reivindicaciones 51 o 52, en donde el revestimiento entérico comprende Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, o mezclas de estos.
54. La composición de cualquier reivindicación 51-53, que comprende, además, un revestimiento entérico y una película o subrevestimiento de polímero protector.
55. La composición de la reivindicación 54, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.
56. La composición de cualquier reivindicación 51-55, en donde la composición libera al menos 70 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
57. La composición de cualquier reivindicación 51-55, en donde la composición libera al menos 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
58. La composición de cualquier reivindicación 51-57, en donde la composición tiene un índice de desintegración menor que 30 segundos a un pH mayor que 5 o 7.
59. La composición de cualquier reivindicación 51-58, en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal, o colon.
60. La composición de cualquier reivindicación 51-59, en donde la composición se desintegra en el íleon o colon.

61. Una forma de dosificación unitaria que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 51.
62. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 61, en donde la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad entre 1 µg a 300 µg.
63. Un método para preparar la composición de cualquier reivindicación 1-60, que comprende:
- i) preparar una base de linaclotida, el relleno pregranulado, y la base de placebo; y
 - ii) mezclar y comprimir la base de la linaclotida, el relleno pregranulado, y la base de placebo en una tableta.
64. El método de la reivindicación 63, en donde el relleno pregranulado se prepara a través de granulación en húmedo y secado antes de mezclar y comprimir en una tableta.
65. El método de las reivindicaciones 63 y 64, en donde el método comprende, además, aplicar un subrevestimiento a la tableta.
66. El método de la reivindicación 65, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.
67. El método de cualquier reivindicación 63-66, en donde el método comprende, además, aplicar un revestimiento funcional o entérico a la tableta.
68. El método de la reivindicación 67, en donde el revestimiento entérico comprende copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®); acetato succinato de celulosa (CAS); ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP); PVP; PVA; acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS); ftalato de acetato de polivinilo (PVAP); copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo; alginato de sodio y ácido esteárico; goma de guar; carbómeros; o mezclas de estos.
69. El método de las reivindicaciones 67 o 68, en donde el revestimiento entérico comprende Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, o mezclas de estos.
70. Una composición preparada por el método de la reivindicación 63.
71. Un método para tratar un trastorno gastrointestinal, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de cualquier reivindicación 1-60 o 70.
72. El método de la reivindicación 71, en donde el trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en: síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, un trastorno gastrointestinal funcional, enfermedad por reflujo

gastroesofágico, pirosis funcional, dispepsia, diverticulitis, dolor visceral, dolor abdominal, gastroparesis, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, y enfermedad inflamatoria del intestino.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es estreñimiento.

74. El método de la reivindicación 73, en donde el estreñimiento es estreñimiento crónico, estreñimiento idiopático, estreñimiento idiopático crónico, estreñimiento debido al íleo posoperatorio, o estreñimiento causado por el uso de opioides.

75. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es el síndrome del intestino irritable (IBS).

76. El método de la reivindicación 75, en donde el síndrome del intestino irritable es síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (IBS-c), síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (IBS-d) o síndromes del intestino irritable mixtos (IBS-m).

77. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es dispepsia.

78. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es gastroparesis.

79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, en donde la gastroparesis es gastroparesis idiopática, diabética o pos-quirúrgica.

80. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es pseudo obstrucción intestinal crónica.

81. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es la enfermedad de Crohn.

82. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es colitis ulcerativa.

83. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es enfermedad inflamatoria del intestino.

84. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es dolor visceral.

85. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es diverticulitis.

86. El método de la reivindicación 72, en donde el trastorno gastrointestinal es dolor abdominal.

87. Un método para tratar un trastorno que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de cualquier reivindicación 1-60 o 70.

88. El método de la reivindicación 87, en donde el trastorno es cáncer seleccionado de cáncer colorectal con metástasis colorectal/local, cáncer gástrico, pólipos intestinales, cáncer del tracto gastrointestinal, crecimientos precancerosos o cancerosos o crecimientos metastásicos de células epiteliales o pólipos de tejido colorectal.

89. Un método para tratar o aliviar el dolor, el metodo comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de cualquier reivindicación 1-60 o 70.

90. El método de la reivindicación 89, en donde el dolor se selecciona de dolor visceral; dolor de diverticulitis; dolor pélvico; dolor abdominal; o dolor asociado con trastornos gastrointestinales, enfermedades venéreas, síndrome de dolor vesical, o cistitis intersticial.

91. Un método para aumentar la motilidad intestinal en un paciente, el método comprende administrar al paciente la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación 1-60 o 70.

92. Un método para aumentar la actividad del receptor de guanilato ciclase C (GC-C) en una muestra biológica u organismo, que comprende poner en contacto la muestra biológica u organismo con una composición de acuerdo con cualquier reivindicación 1-60 o 70.

93. Un método para preparar la composición de cualquier reivindicación 1-60 o 70, el metodo comprende:

- i) preparar una solución acuosa que comprende linaclotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y
- ii) aplicar la solución acuosa a un portador farmacéuticamente aceptable.

94. Una composición preparada por el método de la reivindicación 93.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 29-06-16	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/16			
(71) Solicitante(s): IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. Y FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED			
(72) Inventor(es): FRETZEN, Angelika; CURRIE, Mark, G.; HASHASH, Ahmad; DEDHIYA, Mahendra; MO, Yun; CHHETTRY, Anil; MILLER, Matthew; SANGHVI, Ritesh; BARI, Mohammad, Mafruhul y GRILL, Andreas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/914,951	11-12-13	US
	61/914,952	11-12-13	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 18-06-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-12-14		No. Publicación: WO 2015/089326 A1	
No. de solicitud: PCT/US2014/069838			

(54) Titulo:

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA

(57) Resumen:

Resumen.-

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación retardada que comprenden linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de esta, así como a varios métodos y procesos para la preparación y uso de las composiciones.

Sector: Ciencia Médica o Veterinaria.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 29-06-16	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/16			
(71) Solicitante(s): IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. Y FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED			
(72) Inventor (es): FRETZEN, Angelika; CURRIE, Mark, G.; HASHASH, Ahmad; DEDHIYA, Mahendra; MO, Yun; CHHETTRY, Anil; MILLER, Matthew; SANGHVI, Ritesh; BARI, Mohammad, Mafruhul y GRILL, Andreas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/914,951	11-12-13	US
	61/914,952	11-12-13	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18-06-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-12-14		No. publicación: WO 2015/089326 A1	
No. de solicitud: PCT/US2014/069838			

(54) Titulo:

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/16	
(22) Fecha de solicitud: 29-06-16		(71) Solicitante(s): IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. Y FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/914,951	11-12-13	US
	61/914,952	11-12-13	US
		(72) Inventor(es): FRETZEN, Angelika; CURRIE, Mark, G.; HASHASH, Ahmad; DEDHIYA, Mahendra; MO, Yun; CHHETTRY, Anil; MILLER, Matthew; SANGHVI, Ritesh; BARI, Mohammad, Mafruhul y GRILL, Andreas.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 11-07-16		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18-06-15
	Fecha de presentación de la solicitud: 11-12-14		No. publicación: WO 2015/089326 A1
	No. de solicitud: PCT/US2014/069838		
54) Titulo: “COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA”			

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación retardada que comprenden linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de esta, así como a varios métodos y procesos para la preparación y uso de las composiciones.

Sector: Ciencia Médica o Veterinaria.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2014/069838	International filing date (day/month/year) 11.12.2014	Priority date (day/month/year) 11.12.2013
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/50 A61K38/10		
Applicant IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +31 70 340-0	
--	--	--	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>8, 51-70, 85, 88</u>
	No: Claims	<u>1-7, 9-50, 71-84, 86, 87, 89-94</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-94</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-94</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. CITED DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

- D1 D1a: DATABASE WPI Section Ch, Week 201326 Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 2013-F10566, XP002736499, ASHIHARA K ET AL: "Particulate form pharmaceutical composition useful for treating gastrointestinal disorders, obtained by coating nucleus with layer containing material having damp-proofing function, and drug layer containing linaclotide"; -& (D1b) WO 2013/047795 A ((ASTE) ASTELLAS PHARMA INC) 4 April 2013 (2013-04-04); and D1c: US 2014/242158 A1 (NISHIURA MARE [JP] ET AL) 28 August 2014 (2014-08-28), later document from the same family but available in English
- D2 WO 2011/020054 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 February 2011 (2011-02-17)
- D3 US 2011/059903 A1 (FRETZEN ANGELIKA [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10)
- D4 WO 2010/019266 A2 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 February 2010 (2010-02-18)
- D5 WO 2013/025969 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 21 February 2013 (2013-02-21)
- D6 WO 2012/034068 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 15 March 2012 (2012-03-15)
- D7 BLOMAIN ERIK S ET AL: "Translating colorectal cancer prevention through the guanylyl cyclase C signaling axis", EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 6, no. 5, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 557-564, XP008175159, ISSN: 1751-2441

2. NUMBERING OF CLAIMS (Art. 6 PCT)

The attention of the applicant is drawn to the fact that the set of claims as originally filed comprises two times claim 70 (Art. 6 PCT). The present opinion is based on the correctly numbered claims 1-94.

3. METHOD OF TREATMENT

The patentability of claims 71-92 is inter alia dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria are provided in this field by the PCT. Their assessment will be carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions searched in the International Search Report.

4. CLARITY (Art. 6 PCT)

4.1. Present claims 9-13 and 56-60 refer to the release of the composition at a certain pH and to a target location within the body. These merely amount to statements of the underlying problems with which the application is concerned and, furthermore, refer to *in vivo* results, which can never be completely predicted because will depend on the age, gender, health status and other variables linked to each individual. These results are, therefore, unreliable and unrepeatable, and cannot be used to distinguish the subject-matter of the present application from the prior art. The definition of a composition by means of *in vivo* results makes, therefore, the subject-matter of the claims concerned unclear (Art. 6 PCT). The composition should instead be defined by the technical features that are necessary in order to achieve these results. The subject-matter of claims 9-13 and 56-60 is, therefore, not taken into account when assessing novelty.

4.2. Claim 63 refers to the term "*placebo base*". It is unclear to which excipient(s) this term is referring. So that this claim would be clear, the term "placebo base" should be replaced by an explicit disclosure of the excipient(s) falling under this term (Art. 6 PCT). In the meantime, this term is not limiting the scope of the claim in any way.

5. NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

5.1. It is certainly desirable to have the claimed "*delayed release*" for the linaclotide composition. The question, however, is rather how this result is achieved. A claim should define its subject-matter in terms of the technical features necessary for achieving the desired result instead of defining the result alone. It is noted that functional features are generally allowed. However, in the present case, clear technical features must be included that define how the delayed result is achieved (i.e. the

enteric coating of the composition). For the time being, the term "*delayed release*" has been construed in its broadest sense when assessing the novelty of the present application (Art. 33(2) PCT).

5.2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-7, 9-50, 71-84, 86, 87 and 89-94 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1b discloses (cf. the whole document) a granular composition used to prepare tablets and capsules, said granular composition being obtained by coating a core with (1) a layer containing a substance exhibiting moisture-proofing action (such as polyvinyl alcohol, the methacrylic acid copolymer S, a polyvinyl alcohol copolymer, the aminoalkyl methacrylate copolymer E, the methacrylic acid copolymer LD, or ethyl cellulose), (2) a linacotide layer, and (3) a layer containing a substance exhibiting moisture-proofing action (such as polyvinyl alcohol, the methacrylic acid copolymer S, a polyvinyl alcohol copolymer, the aminoalkyl methacrylate copolymer E, the methacrylic acid copolymer LD, or ethyl cellulose). Those polymers that are underlined are enteric polymers. The drug layer contains linacotide, and stabilizers including cations (preferably calcium) and aminoacids (preferably leucine). It also contains a binder, such as polyvinyl alcohol. The composition is used to treat gastrointestinal disorders or the inflammation and pain related to them. Disorders that can be treated are, for instance, irritable bowel syndrome, constipation, dyspepsia, gastrointestinal motor disorders, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, gastroparesis, or chronic intestinal pseudo-obstruction. Therefore, the subject-matter of claims 1-7, 9-35, 43-46, 48, 49, 71-84, 86, 87 and 89-94 is not new in view of D1b.

Document D2 discloses (cf. passages cited in the search report) a tablet or capsule comprising beads that are prepared by coating a drug solution containing linacotide, CaCl_2 , leucine and HPMC onto cores made of microcrystalline cellulose, followed by applying a protective coating comprising ethyl cellulose, Eudragit E PO PE-EL or Opadry. This protective coating is considered to delay the release of linacotide from the final formulation. The tablets or capsules of D2 are used for treating irritable bowel syndrome, constipation, gastrointestinal motility disorders, chronic intestinal pseudo-obstruction, dyspepsia, gastroparesis, and pain associated with constipation. Therefore, the subject-matter of claims 1-4, 6, 7, 9-19, 21-32, 43-46, 48, 49, 71-80, 83, 84, 86, 87 and 89-94 is not new in view of D2.

Document D3 discloses (cf. the whole document) a composition in the form of tablets or capsules comprising linaclotide, PVP or PVA, an amino acid selected from leucine, isoleucine, alanine, and methionine, and a metal cation selected from Ca^{2+} , Mg^{2+} , and Zn^{2+} . The examples refer to immediate release compositions but, in the description, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and polyvinyl acetate phthalate, which are enteric polymers, are listed as suitable coating agents for the composition. The composition is used for treating gastrointestinal disorders, or inflammation or pain associated therewith. Gastrointestinal disorders to be treated include irritable bowel syndrome, constipation, dyspepsia, gastrointestinal motility disorders, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, gastroparesis, and chronic intestinal pseudo-obstruction. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 4, 6, 9-49, 71-84, 86, 87 and 89-94 is not new in view of D3.

Document D4 discloses (cf. the whole document) tablets comprising linaclotide, CaCl_2 , leucine and PVP in examples 26 and 48. Example 55 refers to a protective coating comprising stearic acid (listed in claim 6 of the present application as an enteric coating material) which is to be applied to the beads of example 10, prepared from only linaclotide and HPMC. In the description, it is mentioned that tablets may be coated so as to provide sustained, delayed or controlled release of the drug. Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and polyvinyl acetate phthalate are listed as suitable coating agents. The tablets are used for the treatment of gastrointestinal motility disorders, chronic intestinal pseudo-obstruction, Crohn's disease, dyspepsia, gastroparesis, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, constipation, and pain associated with constipation. Therefore, the subject-matter of claims 1-4, 6, 9-15, 20-33, 36-39, 43, 44, 71-84, 86, 87 and 89-94 is not new in view of D4.

Document D5 discloses (cf. passages cited in the search report) a pharmaceutical composition comprising linaclotide, another peptide, PVA, a cation selected from Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ or Al^{3+} , and/or an amino acid. In the description, it is mentioned that tablets may be coated so as to provide sustained, delayed or controlled release of the active ingredient. Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and polyvinyl acetate phthalate are listed as suitable coating agents. The composition is used to treat irritable bowel syndrome, gastrointestinal motility disorders, constipation, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, dyspepsia, gastroparesis, chronic intestinal pseudo-obstruction and visceral pain. Therefore, the subject-matter of claims 1-4, 6, 9-15, 20, 21, 24-26, 29-31, 36, 37, 42-44, 50, 71-84, 86, 87 and 89-92 is not new in view of D5.

Document D6 discloses (cf. the whole document) a tablet or capsule comprising beads prepared from coating a solution comprising linaclotide, CaCl_2 , leucine, and hydroxypropyl methylcellulose onto microcrystalline cellulose cores. In the description, it is mentioned that tablets may be coated so as to provide sustained, delayed or controlled release of the active ingredient. The tablet or capsule is used to treat irritable bowel syndrome, constipation, and abdominal pain. Therefore, the subject-matter of claims 1-4, 6, 7, 9-15, 21-32, 43, 44, 71-76, 83, 84, 86, 87, 89, 90 and 92-94 is not new in view of D6.

6. INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

6.1. Claims 1-7, 9-50, 71-84, 86, 87 and 89-94 are not new and, therefore, also not inventive (Art. 33(3) PCT).

6.2. Dependent claim 8 does not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which it refers, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. The reason for this is that no unexpected effect whatsoever has been demonstrated in the application for the incorporation of a subcoating comprising Opadry II in the pharmaceutical composition of claim 1 (Art. 33 (3) PCT). Furthermore, as mentioned in item VIII below, this claim defines the subcoating by means of a trademark and, therefore, it is also unclear (Art. 6 PCT).

6.3. Document D5 could be considered to be the closest prior art to the subject-matter of claim 51. This document discloses (cf. passages cited in the search report) a pharmaceutical composition comprising linaclotide, another peptide, PVA, a cation selected from Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ or Al^{3+} , and/or an aminoacid (selected from the group consisting of histidine, phenylalanine, alanine, glutamic acid, aspartic acid, glutamine, leucine, methionine, asparagine, tyrosine, threonine, isoleucine, tryptophan, glycine and valine). In the description, it is mentioned that tablets may be coated so as to provide sustained, delayed or controlled release of the active ingredient. Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and polyvinyl acetate phthalate are listed as suitable coating agents. The composition is used to treat irritable bowel syndrome, gastrointestinal motility disorders, constipation, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, dyspepsia, gastroparesis, chronic intestinal pseudo-obstruction and visceral pain.

The subject-matter of claim 51 differs from D5 in that the composition is an enteric coated tablet comprising Ca^{2+} and histidine.

No unexpected effect whatsoever is associated to this difference.

The objective technical problem to be solved by the present application may therefore be regarded as the provision of an alternative tablet comprising linaclotide, PVA, a cation, and an aminoacid.

Ca^{2+} and histidine are both listed in D5 as a suitable cation and a suitable aminoacid, respectively, to be used in the linaclotide pharmaceutical composition. It is, furthermore, mentioned in D5 that tablets may be coated so as to provide sustained, delayed or controlled release of the active ingredient with the enteric polymers hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and polyvinyl acetate phthalate being listed as suitable coating agents. Formulating an enteric coated tablet comprising linaclotide, Ca^{2+} , histidine and PVA would, thus, be one of the straightforward possibilities that the skilled person would contemplate in view of the teaching of D5. Claim 51 is, therefore, not inventive (Art. 33(3) PCT).

Dependent claims 52-60 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. The reason for this is that either the subject-matter of these claims is known from the prior art or no unexpected effect whatsoever has been demonstrated for the described features, in which case the problem underlying the claims would merely be the provision of an alternative that would represent an obvious choice for the skilled person (Art. 33(3) PCT).

Since claim 51 is not inventive, claim 61, referring to a unit dosage form comprising the composition of claim 51, cannot be inventive either (Art. 33(3) PCT). An amount of linaclotide of 1-300 micrograms is known from the prior art. Therefore, no inventive step can be acknowledged for claim 62 either (Art. 33(3) PCT).

Claim 63 merely refers to the preparation of the composition of claim 1 by blending a linaclotide base, a pregranulated filler, and a placebo base, and compressing the mixture into a tablet. First of all, it is unclear what the term "placebo base" refers to (cf.

item 4.2). Since this term is not taken into account for the assessment of inventive step, it is considered that the claim merely deals with mixing the drug with a pregranulated filler, and compressing the mixture to a tablet. This falls within the customary practice of the persons skilled in the art of preparing tablets. Therefore, claim 63 is not inventive (Art. 33(3) PCT).

Dependent claims 64-69 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. The reason for this is that either the subject-matter of these claims is known from the prior art or no unexpected effect whatsoever has been demonstrated for the described features, in which case the problem underlying the claims would merely be the provision of an alternative that would represent an obvious choice for the skilled person (Art. 33(3) PCT). Since claim 63 is not inventive, claim 70, referring to a composition prepared by the method of claim 63, cannot be inventive either (Art. 33(3) PCT).

Dependent claim 85 does not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which it refers, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. It is very well known in the prior art that linaclotide is used for treating gastrointestinal disorders. Diverticulitis is a gastrointestinal disorder. Therefore, the person skilled in the art would find it obvious to use the composition of D5 to treat this particular disease (Art. 33(3) PCT).

Dependent claim 88 does not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which it refers, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. It is known from D7 that linaclotide can be used to treat colorectal cancer. The person skilled in the art would, thus, find it obvious to use the composition of D5 to treat cancer (Art. 33(3) PCT).

7. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

Claims 1-94 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Art. 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2014/131024 A2	28/08/2014	25/02/2014	25/02/2013

WO 2014/131024 A2 might be relevant with regard to novelty upon entry of the present application in the regional phase. It discloses (cf. passages cited in the search report) a formulation comprising a mixture of (a) a composition comprising an inert carrier coated with GCRA peptides (linaclotide is listed as one of these peptides), wherein said composition comprises an enteric coating that releases the peptides at pH 5.0, and (b) a composition comprising an inert carrier coated with GCRA peptides (linaclotide is listed as one of these peptides), wherein said composition comprises an enteric coating that releases the peptides at pH 6.0 or 7.0. Optional excipients comprise an aminoacid such as leucine, isoleucine, valine, histidine, phenylalanine, alanine, glutamic acid, aspartic acid, glutamine, methionine, asparagine, tyrosine, threonine, tryptophan, or glycine, and divalent cation salts (e.g. calcium chloride, magnesium chloride, zinc chloride, or manganese chloride). The composition is used for colonic cleansing. It is also mentioned that GCRA peptides are known to be used for increasing intestinal motility, and treating irritable bowel syndrome and constipation.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. CLARITY (Art. 6 PCT)

Although claims 1, 51, 70 and 94 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-

matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT. The same applies to claims 63 and 93 (Art. 6 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. CLARITY (Art. 6 PCT)

The terms "Eudragit FS30D", "PlasAcryl", "Eudragit S100", "Eudragit L100", "Eudragit L100-55", "Eudragit L30D-55", "Eudragit S", "Eudragit RL30D", "Eudragit RS30D", "Eudragit RS", "Eudragit EC", and "Opadry II", used in claims 7, 8, 53, 55, 66 and 69, appear to be registered trademarks. In view of the fact that the products sold under trademarks can change in the course of time, defining a product by a trademark renders the definition of the subject-matter of these claims unclear (Art. 6 PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MURPHY, Kelly, T.
Honigman Miller Schwartz and Cohn, LLP
350 East Michigan Avenue, Suite 300
Kalamazoo, MI 49007
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 June 2016 (14.06.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 223355-366281	
International application No. PCT/US2014/069838	International filing date (day/month/year) 11 December 2014 (11.12.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address DEDIHIYA, Mahendra 1 Lea Court Pomona, NY 10970 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address DEDHIYA, Mahendra 1 Lea Court Pomona, NY 10970 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Porohovski Youri e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 223355-366281	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/069838	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11 December 2014 (11-12-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 11 December 2013 (11-12-2013)
Applicant IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/069838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/16 A61K38/10	A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/50
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 201326 Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 2013-F10566 XP002736499, ASHIHARA K ET AL: "Particulate form pharmaceutical composition useful for treating gastrointestinal disorders, obtained by coating nucleus with layer containing material having damp-proofing function, and drug layer containing linaclotide", -& WO 2013/047795 A ((ASTE) ASTELLAS PHARMA INC) 4 April 2013 (2013-04-04) the whole document -& US 2014/242158 A1 (NISHIURA MARE [JP] ET AL) 28 August 2014 (2014-08-28) the whole document ----- -/-	1-87, 89-94
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 March 2015		Date of mailing of the international search report 17/03/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gómez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/069838

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/020054 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 February 2011 (2011-02-17) page 2, last paragraph - page 3, last paragraph page 4, last paragraph page 7, paragraph 4 - page 9, paragraph 1 page 17, paragraph 8 - page 20, paragraph 1 claims 1-211 -----	1-87, 89-94
X	US 2011/059903 A1 (FRETZEN ANGELIKA [US] ET AL) 10 March 2011 (2011-03-10) the whole document -----	1-87, 89-94
X	WO 2010/019266 A2 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 February 2010 (2010-02-18) the whole document -----	1-87, 89-94
X	WO 2013/025969 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 21 February 2013 (2013-02-21) -----	1-87, 89-94
Y	page 2, paragraph 9 page 3, paragraph 12 page 12, paragraph 56 - page 25, paragraph 108 page 28, paragraph 131 page 29, paragraph 134 - page 30, paragraph 145 claims 1-81 -----	88
X	WO 2012/034068 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 15 March 2012 (2012-03-15) the whole document -----	1-87, 89-94
Y	BLOMAIN ERIK S ET AL: "Translating colorectal cancer prevention through the guanylyl cyclase C signaling axis", EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 6, no. 5, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 557-564, XP008175159, ISSN: 1751-2441 the whole document ----- -/--	88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/069838

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2014/131024 A2 (SYNERGY PHARMACEUTICALS INC [US]) 28 August 2014 (2014-08-28) page 2, lines 5-7 page 2, line 24 - page 3, line 5 page 4, lines 21-27 page 9 - page 11; table 2 page 39, line 11 - page 59, line 13 claims 1-16 -----	1,4,6, 9-16, 21-31, 43,44, 71-76, 83,87, 91,92,94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/069838

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013047795 A	04-04-2013	JP 5553132 B2 JP 2014159480 A TW 201328703 A US 2014242158 A1 WO 2013047795 A1	16-07-2014 04-09-2014 16-07-2013 28-08-2014 04-04-2013
US 2014242158 A1	28-08-2014	JP 5553132 B2 JP 2014159480 A TW 201328703 A US 2014242158 A1 WO 2013047795 A1	16-07-2014 04-09-2014 16-07-2013 28-08-2014 04-04-2013
WO 2011020054 A1	17-02-2011	EP 2464373 A1 RU 2012109415 A US 2013045239 A1 WO 2011020054 A1	20-06-2012 20-09-2013 21-02-2013 17-02-2011
US 2011059903 A1	10-03-2011	CA 2770077 A1 JP 2013501071 A US 2011059903 A1 US 2013190239 A1 US 2014287034 A1 WO 2011017502 A2	10-02-2011 10-01-2013 10-03-2011 25-07-2013 25-09-2014 10-02-2011
WO 2010019266 A2	18-02-2010	AU 2009282446 A1 CA 2732892 A1 CN 102186490 A CO 6351746 A2 EA 201170337 A1 EP 2328601 A2 JP 2012500196 A JP 2014139246 A KR 20120008017 A NZ 591713 A PE 05432011 A1 SG 193801 A1 US 2010048489 A1 US 2012213846 A1 US 2013273169 A1 WO 2010019266 A2	18-02-2010 18-02-2010 14-09-2011 20-12-2011 30-01-2012 08-06-2011 05-01-2012 31-07-2014 25-01-2012 26-07-2013 04-08-2011 30-10-2013 25-02-2010 23-08-2012 17-10-2013 18-02-2010
WO 2013025969 A1	21-02-2013	CA 2846230 A1 CN 104053449 A EP 2776055 A1 JP 2014524444 A WO 2013025969 A1	21-02-2013 17-09-2014 17-09-2014 22-09-2014 21-02-2013
WO 2012034068 A1	15-03-2012	CA 2811001 A1 CN 103702678 A EP 2613794 A1 JP 2013540732 A US 2014162963 A1 WO 2012034068 A1	15-03-2012 02-04-2014 17-07-2013 07-11-2013 12-06-2014 15-03-2012
WO 2014131024 A2	28-08-2014	US 2014242124 A1 WO 2014131024 A2	28-08-2014 28-08-2014



(43) International Publication Date
18 June 2015 (18.06.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/089326 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/069838

(22) International Filing Date:

11 December 2014 (11.12.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/914,951 11 December 2013 (11.12.2013) US
61/914,952 11 December 2013 (11.12.2013) US

(71) Applicants: **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 301 Binney Street, Cambridge, MA 02142 (US). **FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED**; 18 Parliament Street, Milner House, Hamilton, HM 12 (BM).

(72) Inventors: **FRETZEN, Angelika**; 7 Avon Street, Somerville, MA 02143 (US). **CURRIE, Mark, G.**; 18 Hall Avenue, Sterling, MA 01564 (US). **HASHASH, Ahmad**; 5 Oland Lane, Southborough, MA 01772 (US). **DEDIHIYA, Mahendra**; 1 Lea Court, Pomona, NY 10970 (US). **MO, Yun**; 60 Fairfield Way, Apt. 1, Commack, NY 11725 (US). **CHHETTRY, Anil**; 11 Hickory Hill Drive, Holtsville, NY 11742 (US). **MILLER, Matthew**; 84-120 Austin Street, Apt. 2, Kew Gardens, NY 11415 (US). **SANGHVI, Ritesh**; 40 Fairfield Way, Apt. 12, Commack, NY 11725 (US). **BARI, Mohammad, Mafruhul**; 14 Vir-

ginia Road, Lake Grove, NY 11755 (US). **GRILL, Andreas**; 5 June Street, Hauppauge, NY 11788 (US).

(74) Agent: **MURPHY, Kelly, T.**; Honigman Miller Schwartz and Cohn, LLP, 350 East Michigan Avenue, Suite 300, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: DELAYED RELEASE COMPOSITIONS OF LINACLOTIDE

(57) Abstract: The present invention relates to delayed release pharmaceutical compositions comprising linaclotide or pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as to various methods and processes for the preparation and use of the compositions.



WO 2015/089326 A1

792213.TXT
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
<120> Composiciones de liberación retardada de linaclotida
<130> 223355/140PCT1/366281
<140> PCT/US2014/069838
<141> 2014-12-11
<150> 61/914,951
<151> 2013-12-11
<150> 61/914,952
<151> 2013-12-11
<160> 1
<170> Versión de Patente 3.5
<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Peptido generado sintéticamente
<400> 1
Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación retardada que comprenden linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de esta, así como a varios métodos y procesos para la preparación y uso de las composiciones.

Sector: Ciencia Médica o Veterinaria.

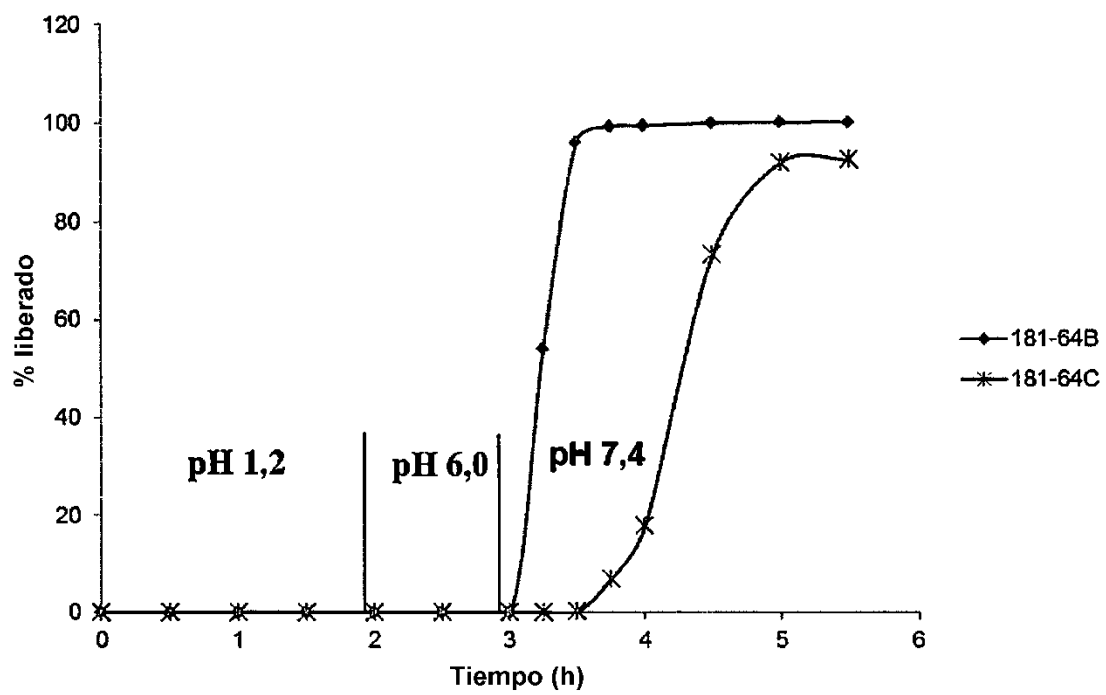


FIGURA 1

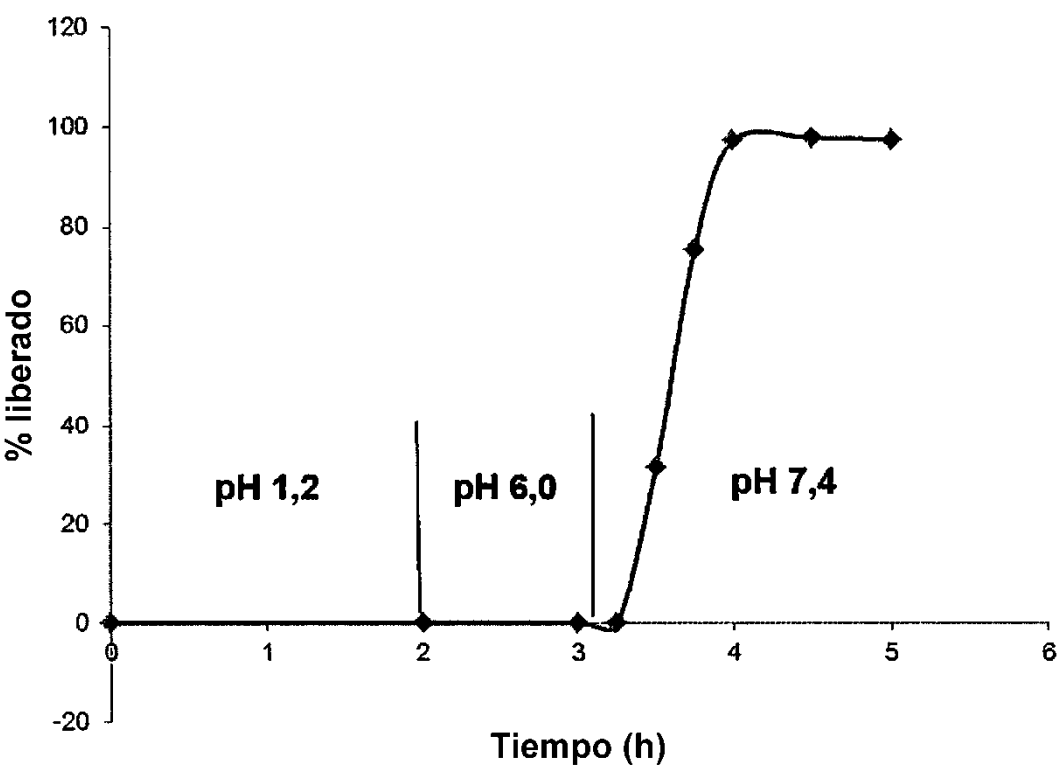


FIGURA 2

Cápsulas AR Tamaño 1 revestidas con 20 mg/cm² de polímero-Lin de DR 145 µg

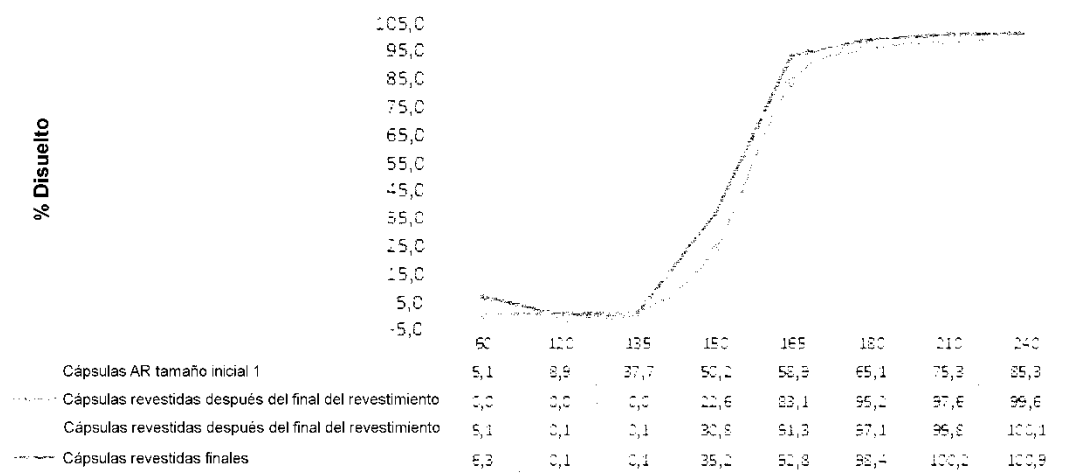


FIGURA 3