

**CAPÍTULO MODIFICATORIO DE LAS REIVINDICACIONES POR VIRTUD DEL ARTÍCULO 34
DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES:**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de un péptido que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Cys-Cys-Glu-X-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde X es cualquier aminoácido y en donde el al menos un vehículo es un vehículo poroso que comprende un óxido metálico.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X se selecciona de fenilalanina (Phe), Tirosina (Tyr) o Triptófano (Trp).
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4).
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido se modifica a un éster de alquilo.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de aproximadamente 20-700 m²/g.
- 20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el al menos un vehículo se selecciona de uno o más óxidos metálicos, silicatos metálicos, fosfatos metálicos, carbonatos metálicos o zeolitas.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el óxido metálico es un dióxido de silicio.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en
25 donde la proporción de la composición del péptido con respecto al al menos un vehículo oscila de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 15 mg/g del al menos un vehículo.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el al menos un vehículo está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a 3000 mg en peso de la composición.
- 30 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, cuando está en forma de una forma de dosificación terminada, puede comprender aproximadamente 10 a 99,9 por ciento en peso de la composición de al menos un vehículo.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad del aproximadamente 5 % o menos.
- 35 12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en

donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 % y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición tiene un contenido de humedad de menos del aproximadamente 5 %, y el al menos un vehículo tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm y un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-

Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP, Syloid AL-1 FP/63FP o cualquier combinación de los mismos, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4), en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde dicho al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 20 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-

Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo, en donde el al menos un vehículo tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un adsorbato de un péptido que comprende una secuencia seleccionada de: Cys-Cys-Glu-Phe-Cys-Cys- Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 2) o Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn- Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 3) o Cys-Cys-Glu-Trp-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala- Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr (SEC ID No. 4) en donde al menos un grupo carboxilo de un aminoácido del péptido es un éster de alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso seleccionado de Syloid® XDP 3050, Syloid® XDP 3150, Syloid® 244 FP o Syloid AL-1 FP/63FP, en donde el al menos un vehículo de dióxido de silicio poroso tiene un área de superficie de al menos aproximadamente 300 m²/g a aproximadamente 700 m²/g y un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 µm.

28. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 que comprende los pasos de:

- a preparar una solución acuosa de un péptido;
- b combinar la solución acuosa del péptido con un vehículo; y
- c secar la mezcla de péptido y vehículo a presión reducida a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 °C.

29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la solución acuosa del péptido es ácida con un pH en el intervalo de aproximadamente 1,7 a aproximadamente 2,2.

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde el paso (b) comprende rociar o enjuagar la solución acuosa de péptido sobre un vehículo en polvo.

31. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde el paso (c) se realiza en un secador al vacío, secador por aspersión o secador de lecho fluidizado.

32. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde el proceso además comprende encapsular el polvo seco en cápsulas.

33. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde el vehículo es un vehículo poroso.

34. Una forma de dosificación que comprende dicha composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

35. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicha forma de dosificación se selecciona de un comprimido, una cápsula rellena de polvo o un sobre relleno de polvo.

36. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, en donde la forma de dosificación es una HPMC o una cápsula de gelatina.

37. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita.

38. Un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, a un paciente que lo necesita.

39. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno gastrointestinal en un paciente que lo necesita, en donde la composición además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

40. Un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, a un paciente que lo necesita, en donde la composición o forma de dosificación además comprende un probiótico, un prebiótico o una mezcla de los mismos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable para administración oral que comprende linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y un vehículo. Asimismo, se proporcionan métodos para preparar y usar la composición. En particular, la composición se puede usar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, tales como estreñimiento crónico y síndrome del intestino irritable.

10

15

20

25

30

35