

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 992**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2010 PCT/US2010/055270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10782076 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2521561**

54 Título: **Linaclotida para el tratamiento de estreñimiento crónico**

30 Prioridad:

30.04.2010 US 330124 P

18.10.2010 US 394181 P

03.11.2009 US 257463 P

22.04.2010 US 327094 P

03.11.2009 US 257465 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

73 Titular/es:

IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
301 Binney Street
Cambridge, Massachusetts A 02142, US y
FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED
(50.0%)

72 Inventor/es:

JOHNSTON, JEFFREY;
FRETZEN, ANGELIKA;
WITOWSKI, STEVEN;
GROSSI, ALFREDO;
ZHAO, HONG;
LAVINS, BERNARD, JOSEPH;
DEDHIYA, MAHENDRA y
SCHNEIER, HARVEY

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 637 992 T3

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

DESCRIPCIÓN

Linaclotida para el tratamiento de estreñimiento crónico

Campo de la invención

Esta invención se refiere al uso de linaclotida para tratar estreñimiento crónico.

5 Antecedentes

10 Tantos como 34 millones de americanos padecen síntomas asociados con estreñimiento crónico (CC) y 8,5 millones de pacientes han buscado tratamiento. Los pacientes con CC experimentan frecuentemente heces duras y grumosas, esfuerzo durante la defecación, una sensación de evacuación incompleta, y menos de tres movimientos intestinales por semana. Este malestar e hinchazón de CC afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes alterando su capacidad de trabajar y participar en actividades diarias típicas.

El estreñimiento crónico en un paciente puede definirse como la presencia de menos de tres movimientos intestinales (BM) por semana y por uno o más de los síntomas siguientes durante al menos 12 semanas, que no es necesario que sean consecutivos, en los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento crónico con tegaserod, lubiprostona, polietilén glicol 3350 o cualquier laxante:

15 a) Esfuerzo durante más de 25% de los BM;

b) Heces grumosas o duras durante más de 25% de los BM; y

c) Sensación de evacuación incompleta durante más de 25% de los BM (véase, por ejemplo, criterios de Roma II (Drossman, 2000), ligeramente modificado del original).

20 La mitad de los pacientes con CC no están satisfechos con los tratamientos disponibles actualmente para CC. Así, permanece una necesidad de nuevos compuestos y métodos para tratar CC.

Compendio

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para tratar estreñimiento crónico como se define en las reivindicaciones adjuntas. También se proporciona el uso de linaclotida para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de estreñimiento crónico como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Más generalmente, la descripción se refiere a un método para tratar estreñimiento crónico.

En un aspecto de la descripción, el método para tratar a un paciente con estreñimiento crónico incluye administrar una dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día.

30 En un aspecto, la descripción se refiere a un método para optimizar un tratamiento de estreñimiento crónico en un paciente con linaclotida.

En un aspecto, el método incluye:

a) administrar una primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día;

b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de tratamiento con linaclotida;

35 c) en el que, si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de uno o más días de dicha administración, administrar una segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día, en el que dicha segunda dosis terapéuticamente efectiva es menor que dicha primera dosis terapéuticamente efectiva.

En otro aspecto más, un método para optimizar el tratamiento con linaclotida de un paciente con estreñimiento crónico, incluye:

a) administrar una primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día en un primer esquema;

40 b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de tratamiento con linaclotida;

c) en el que, si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de uno o más días de dicha administración, administrar una segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida en un segundo esquema que es menos frecuente que el primer esquema.

En todavía otro aspecto, un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico, incluye:

45 a) administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día en un primer esquema al paciente; y

b) determinar si la administración incrementa el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana;

5 c) en el que, si el paciente tiene menos de tres CSBM por semana, administrar una segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

Es un aspecto adicional, un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico, incluye:

(a) administrar una cantidad de linaclotida una vez al día en una base diaria al paciente; y

(b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea;

10 en el que la presencia de heces sueltas o diarrea indica una necesidad de disminuir la cantidad de linaclotida administrada posteriormente a dicho paciente y/o disminuir la frecuencia de dosificación cuando la linaclotida se administra posteriormente a dicho paciente.

En otro aspecto, un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico, incluye:

(a) administrar una primera cantidad de linaclotida una vez al día a una primera frecuencia al paciente; y

15 (b) determinar si la administración incrementa el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana;

en el que si el paciente tiene menos de tres CSBM por semana indica una necesidad de incrementar la segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

20 En determinadas realizaciones de los aspectos anteriores, los métodos incluyen administrar una formulación de linaclotida que incluye:

(a) linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de ésta;

(b) CaCl₂;

(c) L-Leucina; y

(d) Hidroxipropil Metilcelulosa

25 en el que la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad entre 100 µg a 600 µg y la relación molar de Ca²⁺:leucina:linaclotida es entre 5-100:5-50:1.

30 En algunos aspectos de los presentes métodos, la administración de linaclotida proporciona un alivio sostenido de síntomas de estreñimiento crónico, alivio sostenido de síntomas de estreñimiento crónico durante al menos 16 semanas, alivio sostenido de síntomas de estreñimiento crónico durante al menos 1 de 2 semanas, alivio sostenido de síntomas de estreñimiento crónico durante al menos 3 de 4 semanas, 6 de 12 semanas, ó 9 de 16 semanas.

35 De forma importante, la administración de linaclotida como se describe en la presente memoria proporciona una o más de las ventajas siguientes: un incremento en la tasa, por ejemplo, frecuencia, de movimientos intestinales espontáneos (SBM) y movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; una disminución en hinchazón, tal como hinchazón abdominal, en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; una disminución en el malestar abdominal en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; una disminución en la gravedad del estreñimiento en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; una mejora en la consistencia de las heces en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida, una disminución en el esfuerzo durante la defecación en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; una mejora en la evaluación del paciente de la calidad de vida con estreñimiento; y la interrupción de la administración de linaclotida no produjo un rebote o exacerbación de los síntomas de estreñimiento crónico.

45 Además, dicho paciente puede presentar al menos un SBM o CSBM en una semana, 72 horas, 48 horas, ó 24 horas después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida. La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida también puede producir una mejora en cualquiera de tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, esfuerzo, malestar abdominal, hinchazón, gravedad del estreñimiento, o una combinación de éstos, en una semana, 72 horas, 48 horas, ó 24 horas después de la administración.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 representa el diseño del estudio del Ensayo 2.

La Figura 2 representa los resultados y mejoras de la tasa de CSBM semanal del Estudio 2 tanto para el periodo de tratamiento como el periodo de retirada aleatorizada.

La Figura 3 representa los resultados y mejoras de la tasa de SBM semanal del Estudio 2 tanto para el periodo de tratamiento como el periodo de retirada aleatorizada.

- 5 La Figura 4 representa los resultados y mejoras de la tasa de SBM semanal del Estudio 1 y 2 durante los periodos de tratamiento para placebo, 133 µg de linaclotida y 266 µg de linaclotida.

La Figura 5 representa los resultados y mejora cualitativa de la consistencia de las heces durante la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2 como se describe en la presente memoria.

- 10 La Figura 6 representa los resultados y mejora cualitativa en la gravedad del esfuerzo durante la defecación para la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2.

La Figura 7 representa los resultados y mejora cualitativa de hinchazón durante la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2.

La Figura 8 representa los resultados y mejora cualitativa de malestar abdominal durante la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2.

- 15 La Figura 9 representa los resultados y mejora cualitativa de la gravedad del estreñimiento durante la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2.

La Figura 10 representa los resultados y mejora cualitativa en PAC-QOL durante la administración de 12 semanas de linaclotida en los Ensayos 1 y 2.

- 20 La Figura 11 representa los resultados de la tasa de respuesta global de CSBM de pacientes en al menos seis de 12 semanas con un incremento de ≥ 1 desde la línea base en CSBM semanales tanto para el Estudio 1 como 2.

La Figura 12a representa los porcentajes de pacientes en los Ensayos 1 y 2 que reportan al menos un SBM en 24 horas desde la dosis inicial del tratamiento inicial con placebo, 133 µg, ó 266 µg de linaclotida; la Figura 12b representa los porcentajes de pacientes que reportan al menos un CSBM en 24 horas desde la dosis inicial.

La Figura 13 representa un ejemplo de un análisis de una muestra que contiene linaclotida por HPLC.

- 25 Estas figuras se proporcionan como ejemplos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Descripción detallada

Definiciones

- 30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "aglutinante" se refiere a cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable que puede usarse en la práctica de la descripción. Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, ALMIDÓN 1500® y ALMIDÓN 1500 LM®, vendidos por Colorcon, Ltd. y otros almidones), maltodextrina, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como arábica, de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa), etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL™, tal como, AVICEL-PH-101™, -103™ y -105™, vendidos por FMC Corporation, Marcus Hook, PA, EEUU)), polivinil alcohol, polivinil pirrolidona (por ejemplo, polivinil pirrolidona K30), y mezclas de éstos.

- 40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "relleno" se refiere a cualquier relleno farmacéuticamente aceptable que puede usarse en la práctica de la descripción. Los ejemplos de rellenos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101 o Celphere CP-305), celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón (por ejemplo, Almidón 1500), almidón pre-gelatinizado, lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomalta, rafinosa, maltitol, melezitosa, estaquiosa, lactitol, palatinito, xilitol, mioinositol, y mezclas de éstos.

- 45 Los ejemplos de rellenos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse particularmente para recubrimiento con linaclotida incluyen, sin limitación, talco, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101 o Celphere CP-305), celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomalta, fosfato de calcio dibásico, rafinosa, maltitol, melezitosa, estaquiosa, lactitol, palatinito, xilitol, manitol, mioinositol, y mezclas de éstos.

- 50 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "aditivos" se refiere a cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable. Los aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, disgregantes, aditivos dispersantes,

lubricantes, deslizantes, antioxidantes, aditivos de recubrimiento, diluyentes, tensioactivos, aditivos saporíferos, humectantes, aditivos que promueven la absorción, aditivos de liberación controlada, aditivos anti-torta, agentes antimicrobianos (por ejemplo, conservantes), colorantes, desecantes, plastificantes y tintes.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, un "excipiente" es cualquier aditivo, relleno, aglutinante o agente farmacéuticamente aceptable.

Tal y como se usa en la presente memoria, "movimiento intestinal espontáneo" o SBM, es un movimiento intestinal que ocurre en ausencia del uso de laxante, enema, o supositorio en las 24 horas precedentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, un " movimiento intestinal espontáneo completo" o CSBM es un SBM que está acompañado por el auto-informe del paciente de una sensación de vaciado completo del intestino.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, un "respondedor semanal de CSBM" es un paciente que ha tenido tres o más CSBM por semana y un incremento de al menos un CSBM por semana sobre la línea base.

Tal y como se usa en la presente memoria, un "respondedor global de CSBM de 12 semanas" es un paciente que es un respondedor semanal de CSBM durante al menos nueve de las 12 semanas del periodo de tratamiento.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, "Escala Bristol para la Forma de las heces" o BSFS es una escala de siete puntos que mide la consistencia de las heces. BSFS es un marcador sustituto del tiempo de tránsito gastrointestinal.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, "PAC-QOL" es la Evaluación del Paciente de la Calidad de Vida con Estreñimiento con 28 preguntas desarrolladas a través de la bibliografía, entrevistas cualitativas, y revisión clínica. La evaluación se agrupó en 4 subescalas incluyendo malestar físico (4 ítems); malestar psicosocial (8 ítems); preocupaciones/inquietudes (11 ítems); satisfacción (5 ítems). La puntuación para puntuación global para PAC-QOL se basa en el promedio de respuestas a 28 ítems en el que una puntuación menor representa una mayor calidad de vida (QOL). La puntuación de subescala se basa en la puntuación promedio de ítems individuales en la subescala en el que una puntuación menor representa una mayor calidad de vida (QOL).

25 Tal y como se usa en la presente memoria, "rebote" es la exacerbación de la gravedad de un síntoma experimentado por un paciente después de la interrupción de un tratamiento comparado con la gravedad del síntoma experimentado por el paciente antes de ese tratamiento.

Tal y como se usa en la presente memoria, "alivio rápido" es la mejora de uno o más síntomas descritos en la presente memoria en una semana desde el inicio de un tratamiento como se describe en la presente memoria.

Guanilato Ciclasa

30 La Guanilato ciclasa C (GC-C) es un receptor transmembrana que está localizado es la superficie apical de las células epiteliales en el estómago e intestino. El receptor tiene un dominio de unión a ligando extracelular, una única región transmembrana y un dominio guanilil ciclasa C-terminal. Cuando un ligando se une al dominio extracelular de GC-C, el dominio catalítico intracelular cataliza la producción de GMPc a partir de GTP. *In vivo*, este incremento en GMPc intracelular inicia una cascada de eventos que da lugar a la secreción incrementada de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal, pH luminal incrementado, absorción de sodio luminal disminuida, secreción de fluido incrementada, y aceleración del tránsito intestinal. GMPc, que se secreta bidireccionalmente desde el epitelio en la mucosa y lumen, también se ha mostrado que disminuye el disparo de fibras C aferente, sugiriendo un mecanismo potencial para los efectos analgésicos observados de agonistas de GC-C en el dolor visceral.

40 La linaclotida es un péptido agonista de GC-C que se administra oralmente y actualmente está en ensayos clínicos para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (IBS-c) y CC. En los estudios de Fase 2b para CC, la linaclotida redujo el estreñimiento, malestar abdominal, e hinchazón a lo largo del periodo de tratamiento de cuatro semanas. Administrada oralmente, la linaclotida actúa localmente mediante la activación de GC-C en la superficie luminal; no se observan niveles detectables de linaclotida sistémicamente después de la administración oral a niveles de dosis terapéutica.

45 La linaclotida es un péptido de 14 aminoácidos que tiene la secuencia Cys₁ Cys₂ Glu₃ Tyr₄ Cys₅ Cys₆ Asn₇ Pro₈ Ala₉ Cys₁₀ Thr₁₁ Gly₁₂ Cys₁₃ Tyr₁₄ con enlaces disulfuro entre Cys₁ y Cys₆, entre Cys₂ y Cys₁₀ y entre Cys₅ y Cys₁₃.

50 El intervalo de dosis de linaclotida para seres humanos adultos es generalmente de 25 µg a 6 mg al día oralmente. En una realización adicional, el intervalo de dosis es 25 µg a 2 mg al día oralmente. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis para seres humanos adultos es 50 µg a 1 mg al día oralmente (por ejemplo, 50 µg, 67,5 µg, 100 µg, 133 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 266 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg, 600 µg, 650 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 850 µg, 900 µg, 950 µg ó 1 mg). En realizaciones adicionales, el intervalo de dosis es 100 µg a 600 µg al día oralmente. En otras realizaciones, la dosis es 50 µg, 67,5 µg, 100 µg, 133 µg, 150 µg, 200 µg, 266 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg ó 600 µg de linaclotida al día oralmente.

Administración de péptidos y agonistas del receptor GC-C

- Para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, los péptidos y agonistas de la descripción se administran preferiblemente oralmente, por ejemplo, como un comprimido, gel, pasta, sobre, un gránulo, una cápsula, una suspensión de sólidos, un líquido, un polvo o en alguna otra forma. Las composiciones administradas oralmente pueden incluir, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, aditivos lubricantes, tensioactivos o dispersantes, aditivos saporíferos, y humectantes. Las formulaciones administradas oralmente tales como comprimidos pueden estar recubiertas adicionalmente o ranuradas y pueden formularse de manera que se proporciona una liberación sostenida, retardada o controlada de la linaclotida en ella. La linaclotida puede co-administrarse o co-formularse con otras medicaciones. En una realización, la composición de linaclotida puede co-administrarse con otras medicaciones usadas para tratar trastornos gastrointestinales.
- En determinadas realizaciones, la composición de linaclotida se proporciona en una forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es una cápsula, un comprimido, un sobre, un gránulo o un polvo. En una de dichas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es una cápsula o comprimido. Dichas formas de dosificación unitaria pueden estar contenidas en un contenedor tal como, sin limitación, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para albergar un "relleno" de comprimidos para posicionarlo en un contenedor diferente), o un envase blíster con dosis individuales para presionar fuera del paquete según un esquema terapéutico. Es factible que puedan usarse más de un contenedor juntos en un único envase para proporcionar una única forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos o cápsulas pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida en una caja. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria se proporcionan en un contenedor que comprende además un desecante. En una realización adicional, las formas de dosificación unitaria, por ejemplo, una cantidad de comprimidos o cápsulas, se proporcionan en un contenedor, por ejemplo, una botella, frasco o bolsa re-sellable, que contiene un desecante. En una realización adicional, el contenedor que contiene las formas de dosificación unitaria está envasado con instrucciones para la administración o dosificación. En determinadas realizaciones, la composición de linaclotida se proporciona en un kit. La composición de linaclotida descrita en la presente memoria y los agentes de terapia de combinación pueden envasarse como un kit que incluye dosis únicas o múltiples de dos o más agentes, cada uno envasado o formulado individualmente, o dosis únicas o múltiples de dos o más agentes envasados o formulados en combinación. Así, la composición de linaclotida puede estar presente en un primer contenedor, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo contenedor. El contenedor o contenedores se ponen en un envase, y el envase puede incluir opcionalmente instrucciones para la administración o dosificación.
- En varias realizaciones, la forma de dosificación unitaria se administra con alimento en cualquier momento del día, sin alimento en cualquier momento del día, con alimento después de un ayuno nocturno (por ejemplo, con el desayuno). En varias realizaciones, la forma de dosificación unitaria se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. La forma de dosificación unitaria puede comprender opcionalmente otros aditivos. En algunas realizaciones, una, dos o tres formas de dosificación unitaria contendrán la dosis oral diaria de linaclotida. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será la responsabilidad del médico responsable. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de un número de factores, incluyendo la edad y sexo del paciente, el trastorno preciso que se está tratando, y su gravedad.

Métodos para tratar estreñimiento crónico

- En algunos aspectos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con estreñimiento crónico, que comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día.
- En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva se administra una vez al día por la mañana.
- En otras realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva se administra al menos 30 minutos antes de la ingestión de alimento.
- En otras realizaciones más, la dosis terapéuticamente efectiva es 100 a 600 µg de linaclotida. Por ejemplo, en algunas realizaciones específicas, la dosis terapéuticamente efectiva es 133 µg ó 266 µg de linaclotida.
- En algunas realizaciones, el método incluye administrar linaclotida durante un periodo de más de cuatro semanas. En algunas realizaciones, el método incluye administrar linaclotida durante un periodo de más de seis semanas. Por ejemplo, en algunas realizaciones específicas, la linaclotida se administra durante un periodo de al menos 6 semanas.
- En algunas realizaciones, la linaclotida se administra durante un periodo de al menos 12 semanas.
- En algunos casos, la linaclotida se administra cada día de la semana. En otros casos, la linaclotida se administra al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos tres veces a la semana, al menos cuatro veces a la semana, al menos cinco veces a la semana o al menos seis veces a la semana.

En algunos aspectos, el método para tratar estreñimiento crónico incluye administrar una formulación que contiene:

- (a) linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de ésta;
- (b) CaCl₂;

(c) L-Leucina; y

(d) Hidroxipropil Metilcelulosa

en el que la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad entre 100 µg a 600 µg y la relación molar de Ca²⁺:leucina:linaclotida es entre 5-100:5-50:1.

5 En algunas realizaciones, la formulación de linaclotida se proporciona como una cápsula o comprimido. En algunos casos, la formulación de linaclotida se proporciona como una cápsula. En algunos casos específicos, la linaclotida está presente en el comprimido o cápsula en una cantidad de 133 ó 266 µg. En algunas realizaciones, el CaCl₂ está presente en el comprimido o cápsula en una cantidad de 1.541 µg. En algunas realizaciones, la leucina está presente en el comprimido o cápsula en una cantidad de 687 µg. En algunas realizaciones, la hidroxipropil metilcelulosa está presente en el comprimido o cápsula en una cantidad de 700 µg.

En algunos aspectos, el método para tratar estreñimiento crónico proporciona un incremento en el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana.

En algunas realizaciones, la administración de linaclotida según la descripción incrementa el número de CSBM por el paciente por al menos un CSBM por semana comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.

15 En más realizaciones adicionales, la administración de linaclotida según la descripción incrementa el número de CSBM por el paciente a tres o más CSBM por semana.

En otras realizaciones, la administración de linaclotida según la descripción incrementa el número de CSBM por el paciente por al menos un CSBM por semana comparado con el número de CSBM por dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.

20 En algunas realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción resulta en un incremento de 1,5 o más veces de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas comparado con la línea base, es decir, antes del tratamiento con linaclotida. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 2,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 2,5 o más. En otras realizaciones más, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 3,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 3,5 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 4,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 4,5 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 5,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 5,5 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 6,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento de la tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas es 6,5 o más.

35 En algunas realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción proporciona a un paciente un incremento de 1,5 o más veces en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente comparado con la línea base, es decir, antes del tratamiento con linaclotida. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 2,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 2,5 o más. En otras realizaciones más, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 3,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 3,5 o más.

40 En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 4,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 4,5 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 5,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 5,5 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 6,0 o más. En otras realizaciones, las veces de incremento en la respuesta global de CSBM de 12 semanas de ese paciente es 6,5 o más.

45 En algunas realizaciones, la administración de linaclotida según la descripción resulta en un incremento de 1,0 o más desde la línea base en los CSBM promedios semanales. En otras realizaciones, el incremento en los CSBM promedios semanales desde la línea base es 1,5 o más. En otras realizaciones, el incremento en los CSBM promedios semanales desde la línea base es 2,0 o más. En otras realizaciones, el incremento en los CSBM promedios semanales desde la línea base es 2,5 o más. En otras realizaciones, el incremento en los CSBM promedios semanales desde la línea base es 3,0 o más.

55 En otras realizaciones más, la administración de linaclotida según la descripción resulta en un incremento de 1,0 o más desde la línea base en los CSBM semanales en al menos tres cuartos de las semanas durante las que se administra la terapia. En otras realizaciones, la administración resulta en un incremento de 1,5 o más en los CSBM semanales desde la línea base en al menos tres cuartos de las semanas durante las que se administra la terapia. En otras realizaciones, la administración resulta en un incremento de 2,0 o más en los CSBM semanales desde la línea

- base en al menos tres cuartos de las semanas durante las que se administra la terapia. En otras realizaciones, la administración resulta en un incremento de 2,5 o más en los CSBM semanales desde la línea base en al menos tres cuartos de las semanas durante las que se administra la terapia. En otras realizaciones, la administración resulta en un incremento de 3,0 o más en los CSBM semanales desde la línea base en al menos tres cuartos de las semanas durante las que se administra la terapia.
- 5
- En algunas realizaciones, la administración de linaclotida según la descripción resulta en un incremento de 1,0 o más desde la línea base en los SBM promedios semanales. En otras realizaciones, el incremento en los SBM promedios semanales desde la línea base es 1,5 o más. En otras realizaciones, el incremento en los SBM promedios semanales desde la línea base es 2,0 o más. En otras realizaciones, el incremento en los SBM promedios semanales desde la línea base es 2,5 o más. En otras realizaciones, el incremento en los SBM promedios semanales desde la línea base es 3,0 o más.
- 10
- En algunas realizaciones, la administración de linaclotida a un paciente según la descripción resulta en un incremento medio de 1 o más desde la línea base en los CSBM semanales. En algunas realizaciones, la administración de linaclotida a un paciente según la descripción resulta en un incremento medio de 2 o más desde la línea base en los CSBM semanales.
- 15
- En algunos aspectos adicionales, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción disminuye la hinchazón en dicho paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida. En algunas realizaciones, la hinchazón es hinchazón abdominal.
- En algunas realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción disminuye el malestar abdominal en el paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.
- 20
- En otras realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción disminuye la gravedad del estreñimiento en el paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.
- En algunas realizaciones adicionales más, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción mejora la consistencia de las heces en el paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.
- 25
- En otras realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción disminuye el esfuerzo durante la defecación en el paciente comparado con dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida.
- En otras realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción incluye una evaluación mejorada del paciente de calidad de vida con estreñimiento comparado con tratamiento anterior con linaclotida.
- 30
- En más realizaciones adicionales, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción mejora al menos dos síntomas en un paciente comparado con dichos síntomas antes de tratamiento con linaclotida, en el que los síntomas se seleccionan de un incremento en el número de CSBM por semana, una disminución en la hinchazón, una disminución en el malestar abdominal, una disminución en la gravedad del estreñimiento, una mejora en la consistencia de las heces o una disminución en el esfuerzo durante la defecación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de linaclotida incrementa además el número de CSBM por el paciente a tres o más CSBM por semana.
- 35
- En algunas realizaciones, el método para tratar a un paciente con estreñimiento crónico comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida, en el que la linaclotida produce un alivio rápido o sostenido de los síntomas asociados con el estreñimiento crónico.
- 40
- En algunas realizaciones, el paciente tiene al menos un SBM o CSBM en una semana después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida, en 72 horas después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida, en 48 horas después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida, o en 24 horas después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida.
- En algunas realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción puede mejorar la tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, esfuerzo, malestar abdominal, hinchazón, gravedad del estreñimiento, o una combinación de éstos, en una semana, 72 horas, 48 horas, 24 horas después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de linaclotida.
- 45
- En otro aspecto, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción incluye la ausencia de un rebote de los síntomas cuando se interrumpe la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida.
- 50
- En otras realizaciones, el método para tratar estreñimiento crónico según la descripción incluye la ausencia de un rebote de los síntomas cuando se interrumpe la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida, en el que dichos síntomas se seleccionan de una disminución en la tasa de CSBM por semana, una disminución en la tasa de SBM por semana, un incremento en la hinchazón, un incremento en el malestar abdominal, un incremento en la gravedad del estreñimiento, una disminución en la consistencia de las heces, o un incremento en el esfuerzo durante la defecación.

En realizaciones adicionales, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de CSBM semanales para un paciente.

En otras realizaciones, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de SBM semanales para un paciente.

- 5 En otras realizaciones más, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de consistencia de las heces para un paciente.

En algunas realizaciones, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de gravedad de esfuerzo durante la defecación para un paciente.

- 10 En algunas realizaciones, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un síntoma de malestar abdominal para un paciente.

En otras realizaciones, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de hinchazón para un paciente.

En algunas realizaciones, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas de gravedad del estreñimiento para un paciente.

- 15 En más realizaciones adicionales, la interrupción de la administración de linaclotida no produce un rebote de los síntomas para alivio global del estreñimiento para un paciente.

En otros aspectos, la descripción proporciona un método para optimizar el tratamiento con linaclotida de un paciente con estreñimiento crónico. El método incluye:

a) administrar una primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día;

- 20 b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de tratamiento con linaclotida;

c) en el que, si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de uno o más días de dicha administración, administrar una segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día, en el que dicha segunda dosis terapéuticamente efectiva es menor que dicha primera dosis terapéuticamente efectiva.

- 25 En algunas realizaciones, la primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida es 266 µg y la segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida es 133 µg.

En algunos aspectos adicionales, la descripción proporciona un método para optimizar el tratamiento con linaclotida de un paciente con estreñimiento crónico. El método incluye:

a) administrar una primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida una vez al día en un primer esquema;

b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de tratamiento con linaclotida;

- 30 c) en el que, si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea después de uno o más días de dicha administración, administrar una segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida en un segundo esquema que es menos frecuente que el primer esquema.

En algunas realizaciones, la primera dosis terapéuticamente efectiva es la misma que la segunda dosis terapéuticamente efectiva y el segundo esquema es menos frecuente que el primer esquema.

- 35 En otras realizaciones, la primera dosis terapéuticamente efectiva y la segunda dosis terapéuticamente efectiva son cada una 266 µg o son cada una 133 µg.

En otras realizaciones más, la segunda dosis terapéuticamente efectiva es menor que la primera dosis terapéuticamente efectiva. Por ejemplo, la primera dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida es 266 µg y la segunda dosis terapéuticamente efectiva de linaclotida es 133 µg y el primer esquema y el segundo esquema son el mismo.

- 40

En otras realizaciones, el segundo esquema que es menos frecuente que el primer esquema.

En otras realizaciones más, el primer esquema es administración de linaclotida en una base diaria.

En más realizaciones adicionales, el segundo esquema es administración de linaclotida cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o una vez a la semana.

- 45 En otro aspecto más, la descripción proporciona un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico. El método incluye:

a) administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día en un primer esquema al paciente;

b) determinar si la administración incrementa el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana; y

5 c) en el que, si el paciente tiene menos de tres CSBM por semana, administrar una segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

10 En algunas realizaciones, la etapa (b) requiere además determinar si el número de CSBM por el paciente incrementa por al menos un CSBM por semana comparado con el número de CSBM por dicho paciente antes del tratamiento con linaclotida; en el que si dicho número de CSBM no incrementa por al menos un CSBM por semana, entonces administrar una segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

En algunas realizaciones, la primera dosis es menor que la segunda dosis terapéuticamente efectiva.

En realizaciones específicas, la primera dosis es 133 µg y la segunda dosis es 266 µg.

15 En determinadas realizaciones, el primer esquema y el segundo esquema son el mismo y es administración de linaclotida en una base diaria.

En algunas realizaciones, la primera dosis y la segunda dosis son la misma y el segundo esquema es más frecuente que dicho primer esquema. En algunos casos, el segundo esquema es administración de linaclotida en una base diaria. En otros casos, el primer esquema es administración de linaclotida cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o una vez a la semana.

20 En más aspectos adicionales, la descripción proporciona un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico. El método incluye:

(a) administrar una cantidad de linaclotida una vez al día en una base diaria al paciente; y

(b) determinar si el paciente desarrolla heces sueltas o diarrea;

25 en el que la presencia de heces sueltas o diarrea indica una necesidad de disminuir la cantidad de linaclotida administrada posteriormente a dicho paciente y/o disminuir la frecuencia de dosificación cuando la linaclotida se administra posteriormente a dicho paciente.

En algunas realizaciones, la cantidad de linaclotida administrada posteriormente a dicho paciente se disminuye.

En otras realizaciones, la frecuencia de dosificación cuando la linaclotida se administra posteriormente se disminuye.

30 En más aspectos adicionales, la descripción proporciona un método para optimizar el tratamiento de un paciente con estreñimiento crónico. El método incluye:

(a) administrar una primera cantidad de linaclotida una vez al día a una primera frecuencia al paciente; y

(b) determinar si la administración incrementa el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana;

35 en el que si el paciente tiene menos de tres CSBM por semana indica una necesidad de incrementar la segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

40 En algunas realizaciones, la etapa (b) requiere además determinar si el número de CSBM por el paciente incrementa por al menos un CSBM por semana comparado con el número de CSBM por dicho paciente antes de tratamiento con linaclotida; en el que un incremento de menos de un CSBM por semana indica una necesidad de incrementar la segunda dosis de linaclotida una vez al día que es mayor que dicha primera dosis de linaclotida y/o administrar dicha linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema.

En otras realizaciones, la linaclotida puede usarse para tratar síntomas intestinales, síntomas abdominales, y síntomas rectales.

45 En realizaciones adicionales, la linaclotida puede usarse para tratar síntomas intestinales seleccionados de movimientos intestinales infrecuentes, heces duras o grumosas, esfuerzo, heces demasiado pequeñas o demasiado grandes, intentos infructuosos de tener movimientos intestinales, movimientos intestinales incompletos, duración larga de la visita al cuarto de baño, o manipulación digital.

En más realizaciones adicionales, la linaclotida puede usarse para tratar síntomas abdominales seleccionados de dolor abdominal, hinchazón, malestar abdominal, dolor/molestias estomacales "dolores de tripa", calambres

abdominales, sensación de llenado/sensación de "atiborrado", sensación de reclinación "cargado" o impactado, gas, gas atrapado, gas retenido, bolsillos de gas, gas circulante, dolor por gas, dolor en los lados o un lado, estómago descompuesto, estómago ácido, estómago agrio, fuerte olor de gas, o eructo/regüeldo.

5 En más realizaciones adicionales, la linaclotida puede usarse para tratar síntomas rectales seleccionados de dolor rectal, hemorroides, sangrado rectal, desgarró rectal, o "quemazón" rectal.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de linaclotida

10 La linaclotida como se describe en la presente memoria se preparó por síntesis química en fase sólida y plegamiento natural (oxidación con aire) por Polypeptide Laboratories (Torrance, CA). La formulación de linaclotida oral se preparó por Forest Laboratories, Inc. (Nueva York, NY).

Ejemplo 2: Formulaciones de linaclotida

15 Las formulaciones usadas en la descripción contienen linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de linaclotida. Las formulaciones son estables y tienen una vida a temperatura ambiente suficiente para la fabricación, almacenamiento y distribución del fármaco. Por ejemplo, las formulaciones tienen una vida a temperatura ambiente esperada de al menos 12 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C/60 por ciento de humedad relativa (RH)) y hasta al menos 18 meses ó 24 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C 60 por ciento RH). En las formulaciones, más de o igual a 95 por ciento de la cantidad original de linaclotida en la composición permanece después de tres meses cuando las muestras envasadas se almacenan en condiciones aceleradas (40°C/75 por ciento RH) cuando se evalúa en un ensayo en una base peso/peso como se determina por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) frente a un estándar de referencia de linaclotida.

20 Las formulaciones de polipéptido agonista del receptor GC-C se preparan a partir de una disolución, por ejemplo, una disolución acuosa ("la disolución de recubrimiento"), que comprende: (i) un polipéptido agonista del receptor GC-C tal como linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (ii) un catión seleccionado de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ y Al^{3+} y/o una amina primaria impedida estéricamente (por ejemplo, leucina); y opcionalmente (iii) un aglutinante farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de polipéptido agonista del receptor GC-C pueden incluir opcionalmente uno o más de un deslizante farmacéuticamente aceptable, un lubricante farmacéuticamente aceptable o un aditivo farmacéuticamente aceptable que actúa tanto como deslizante como lubricante.

30 Se ha encontrado que un catión seleccionado de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ y Al^{3+} es útil para suprimir la formación de un producto de oxidación del polipéptido agonista del receptor GC-C linaclotida durante el almacenamiento. También se ha encontrado que una amina primaria impedida estéricamente es útil para suprimir la formación de un aducto formaldehído imina del polipéptido agonista del receptor GC-C linaclotida ("producto formaldehído imina") durante el almacenamiento. Así, las formulaciones de polipéptido agonista del receptor GC-C que comprenden un catión seleccionado de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ o Al^{3+} — por ejemplo, un catión divalente seleccionado de Zn^{2+} , Mg^{2+} y Ca^{2+} — y/o una amina primaria impedida estéricamente, tal como un aminoácido, tienen una vida a temperatura ambiente suficiente (como se mide por pureza cromatográfica y/o por un ensayo peso/peso) para la fabricación, almacenamiento y distribución del fármaco. Además, aunque la presencia de una amina impedida estéricamente sola puede incrementar la formación de un producto de hidrólisis de linaclotida durante el almacenamiento, la combinación de una amina primaria impedida estéricamente y un catión, por ejemplo, la combinación de leucina y Ca^{2+} , suprime la formación del producto de hidrólisis del polipéptido agonista del receptor GC-C así como el producto de oxidación del polipéptido agonista del receptor GC-C durante el almacenamiento, dando lugar a una estabilidad global incluso mayor como se determina por un ensayo peso/peso y/o por pureza cromatográfica.

Las formulaciones de polipéptido agonista del receptor GC-C se producen típicamente como sigue.

Preparación de la disolución de recubrimiento:

45 Aproximadamente 8,3 kg de agua purificada se mezclan con ácido clorhídrico para crear una disolución con un pH entre 1,5 y 2,0. Se añade un catión supresor de la oxidación, si se usa, a la disolución en una cantidad para proporcionar la concentración deseada, y la disolución se mezcla durante el tiempo suficiente para producir una disolución clara. Se añade una amina primaria impedida estéricamente, si se usa, a la disolución en una cantidad para proporcionar la concentración deseada, y la disolución se mezcla durante el tiempo suficiente para producir una disolución clara. Se añaden entonces otros aditivos, tales como antioxidantes, si se desea. Se añade entonces el aglutinante a la disolución y la disolución se mezcla durante un tiempo suficiente para conseguir una disolución clara. El pH de la disolución se ensaya, y se añade ácido clorhídrico si es necesario para producir una disolución que tiene un pH entre 1,5 y 2,0. Ésta es la Disolución 1. Aproximadamente 8,3 kg de agua purificada se mezclan con ácido clorhídrico para crear una disolución con un pH entre 1,5 y 2,0. Se añade la cantidad deseada de linaclotida a la disolución y se mezcla durante 10 a 30 minutos. El pH de la disolución se ensaya, y se añade ácido clorhídrico si es necesario para producir una disolución que tiene un pH entre 1,5 y 2,0. Ésta es la Disolución 2. La Disolución 1 y

Disolución 2 se mezclan entre sí. El pH de la disolución se ensaya, y se añade ácido clorhídrico si es necesario para producir una disolución que tiene un pH entre 1,5 y 2,0. Ésta es la disolución de recubrimiento.

Preparación de los lechos activos:

5 Aproximadamente 24,19 kg de lechos de celulosa microcristalina se añaden a una Columna Wurster de un Lecho Fluido Glatt GPCG-30. Los lechos de celulosa microcristalina se fluidizan y se calientan hasta una temperatura de producto de 45-47°C. A continuación, la disolución de recubrimiento se pone en capas en los lechos. La temperatura de pulverización del producto se controla entre 37°C y 47°C controlando la temperatura de entrada, velocidad de pulverización, presión de atomización, y volumen de aire. Después de que la disolución de recubrimiento completa se ha puesto en capas en los lechos, los lechos se secan con una temperatura de secado del producto de 37°C a 47°C. El producto de este proceso se refiere como lechos activos.

Ejemplo 3: Medida del contenido y pureza de la linaclotida

15 El contenido y pureza de la linaclotida, así como la medida de sustancias relacionadas con linaclotida puede determinarse, por ejemplo, por cromatografía líquida en gradiente en fase inversa usando un Sistema Agilent Serie 1100 LC con software Chemstation Rev A.09.03 o equivalente. Se usa una columna YMC Pro™ C18 (dimensiones: 3,0 x 150 mm, 3,5 urn, 120 Å; Waters Corp., Milford, MA) o equivalente y se mantiene a 40°C. La fase móvil A (MPA) consiste en agua con 0,1% ácido trifluoroacético mientras la fase móvil B (MPB) consiste en 95% acetonitrilo:5% agua con 0,1% ácido trifluoroacético. La elución de linaclotida y sus sustancias relacionadas se consigue con un gradiente de 0% a 47% MPB en 28 minutos seguido de una rampa hasta 100% MPB en 4 minutos manteniendo 5 minutos a 100% MPB para lavar la columna. El re-equilibrado de la columna se realiza volviendo a 0% MPB en 1 minuto seguido de un mantenimiento de 10 minutos a 100% MPA. La velocidad de flujo es 0,6 ml/min y la detección se consigue por UV a 220 nm.

Las muestras para análisis se preparan por adición de los contenidos de cápsulas de linaclotida a 0,1 N HCl para obtener una concentración diana de 20 µg de linaclotida/mL. Un total de 100 uL de esta disolución se inyecta en la columna.

25 El contenido de linaclotida se mide determinando la concentración de linaclotida en la muestra preparada frente a un estándar de linaclotida externo preparado de forma similar.

Un ejemplo de un análisis de linaclotida por HPLC se muestra en la Figura 13, en el que "Oxidación" se refiere al producto de oxidación de linaclotida, "Formaldehído lmina" se refiere al producto linaclotida formaldehído imina e "Hidrólisis" se refiere al producto de hidrólisis de linaclotida.

30 Ejemplo 4: Formulación en cápsula de linaclotida

Se produjo una formulación en cápsula de linaclotida esencialmente como se describe en los Ejemplos 1 y 2 en el que la Tabla 1 proporciona las cantidades de catión, amina primaria impedida estéricamente, aglutinante, linaclotida y lechos, y sus pesos teóricos (mg/g) y (kg/Lote) para la Disolución en Capa de Fármaco con Lechos Linaclotida. La Tabla 2 proporciona las condiciones bajo las que se recubrieron los lechos. La Tabla 3 proporciona los ingredientes y pesos teóricos (mg/g) y (kg/Lote) para la preparación de los Lechos Activos de Linaclotida.

40 Los lechos activos de linaclotida se ensayaron para contenido de linaclotida. Sobre la base del ensayo en los lechos activos, se usó una cantidad apropiada de lechos activos para rellenar 2 cápsulas de gelatina dura, (peso 61 mg), usando una máquina de encapsulación MG2 Futura, para conseguir la concentración de linaclotida deseada. Las cápsulas de linaclotida de 150 µg contenían 56 mg de lechos de linaclotida (600 µg de linaclotida/225 mg de lechos) teniendo un contenido de linaclotida efectivo de 133 µg, mientras las cápsulas de linaclotida de 300 µg contenían 113 mg de lechos de linaclotida (600 µg de linaclotida/225 mg de lechos) teniendo un contenido de linaclotida efectivo de 266 µg. El contenido de linaclotida puede medirse, por ejemplo, usando el ensayo descrito en el Ejemplo 3 o por otros métodos.

Tabla 1

Ingredientes	Función	Peso Teórico (mg/g)	Peso Teórico (kg/lote)
Linaclotida	API	2,67	0,067
CaCl ₂ •2H ₂ O, USP, EP, BP, JP	Estabilizador	15,41	0,385
L-Leucina, USP	Estabilizador	6,87	0,172
Hidroxiopropil Metilcelulosa, USP (Methocel E5 Premium LV)	Aglutinante	7,00	0,175
Agua Purificada, USP	--	--	16,666
HCl (36,5-38.0), NF	--	--	0,114

Tabla 2

Temp de Pulverización del Producto (°C)	Temp de Entrada (°C)	Velocidad de Pulverización (g/min)	Presión de Atomización (bares)	Volumen del Aire del Proceso (cfm)	Temp de Secado del Producto (°C)
64,9-65,1	80	150	2,0	515-564	54,9-55,0

5 Tabla 3

Ingredientes	Función	Peso Teórico (mg/g)	Peso Teórico (kg/lote)
Disolución en Capa de Fármaco de Lechos Linaclotida	Disolución de recubrimiento	31,95	0,799
Esferas de celulosa microcristalina NF (Cephare CP-305)	Lechos	968,05	24,201
Total Final: Lechos de Linaclotida, 600 µg/225 mg)	Lechos activos	1.000	25,000

Ejemplo 5: Administración de linaclotida para el tratamiento de estreñimiento crónico.

Se administraron cápsulas de linaclotida del Ejemplo 4 en estudios multicentro, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo.

10 Estreñimiento crónico Ensayo 1:

El Ensayo 1 se llevó a cabo en 630 pacientes que cumplían con los criterios de Roma II modificados para estreñimiento crónico. El ensayo incluyó un periodo de línea base pretratamiento de dos semanas y un periodo de tratamiento de 12 semanas. Un diagrama del diseño del estudio para el Ensayo 2 se proporciona en la Figura 1, que es sustancialmente similar al Ensayo 1 excepto por la adición de un periodo de Retirada Aleatorizada en el Ensayo 2 como se describe más adelante.

15

Periodo de pretratamiento (línea base):

El Periodo de Pretratamiento se define como los días de calendario 14 a 21 inmediatamente antes de empezar el ensayo durante los cuales los pacientes proporcionaron información relacionada con sus hábitos intestinales diarios, evaluación diaria de la gravedad de los síntomas, gravedad del estreñimiento, y uso de otras medicinas, laxantes, supositorios, y/o enemas. Los pacientes que satisfacen los criterios necesarios se incluyeron en el Periodo de

20

Tratamiento. Durante el periodo de pretratamiento de dos semanas, el 72 por ciento de los pacientes en el Ensayo 1 no tuvieron CSBM. Un CSBM es un movimiento intestinal que ocurre en ausencia de uso de laxante, enema, o supositorio en las 24 horas precedentes que se acompaña por un auto-informe del paciente de sensación de vaciado completo del intestino.

5 Periodo de tratamiento:

El Periodo de Tratamiento empezó con la aleatorización y duró 12 semanas. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento con 133 µg de linaclotida, 266 µg de linaclotida, o placebo (1:1:1), tomado una vez a día por la mañana. Los pacientes continuaron proporcionando sus evaluaciones diarias tales como evaluaciones diarias de hábitos intestinales y evaluaciones diarias de gravedad de los síntomas de los pacientes.

- 10 El punto final de eficacia primario fue tasa de respuesta de CSBM global de 12 semanas, un paciente que tenía tres o más CSBM por semana y un incremento de al menos un CSBM por semana sobre la línea base durante al menos nueve de las 12 semanas del periodo de tratamiento.

Durante el periodo de pretratamiento de dos semanas, el 72 por ciento de los pacientes no tuvo CSBM.

Resultados del Ensayo 1:

- 15 Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con linaclotida reportó un SBM o CSBM en las 24 horas de tratamiento que los pacientes en el grupo placebo (Figuras 12a y 12b). Un total de 64,3 por ciento de pacientes en el grupo de tratamiento con 133 µg de linaclotida reportó al menos un SBM en las 24 horas de tratamiento ($p < 0,0001$), y el 60,4 por ciento reportó al menos un SBM en las 24 horas de tratamiento en el grupo de 266 µg ($p < 0,0001$), frente al 39,1 por ciento que reportó al menos un SBM en el grupo placebo. Un total de 28,2 por ciento de pacientes en el grupo de tratamiento con 133 µg de linaclotida reportó al menos un CSBM en las 24 horas de tratamiento ($p < 0,001$), y el 29,7 por ciento reportó al menos un CSBM en las 24 horas de tratamiento en el grupo de 266 µg ($p < 0,0001$), frente al 13,5 por ciento que reportó al menos un SBM en el grupo placebo.

- 25 Después de una semana, se observaron mejoras estadísticamente significativas desde la línea base hasta la Semana 1 para los grupos de 133 µg y 266 µg de linaclotida frente al cambio sobre la línea base en el placebo para tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, gravedad del estreñimiento, y esfuerzo (todos a $p < 0,0001$); hinchazón ($p < 0,01$ para 133 µg, $p < 0,0001$ para 266 µg), y malestar abdominal ($p < 0,001$ para 133 µg, $p < 0,0001$ para 266 µg). Los cambios medios desde la línea base para cada variable en cada grupo de tratamiento se proporcionan en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Cambio Medio en la Semana 1 desde la Línea Base en síntomas de CC, por Dosis

	Placebo			133 µg de linaclotida			266 µg de linaclotida		
	Ensayo 2 (n=209)	Ensayo 1 (n=215)	Combinado (n=424)	Ensayo 2 (n=217)	Ensayo 1 (n=213)	Combinado (n=430)	Ensayo 2 (n=216)	Ensayo 1 (n=202)	Combinado (n=418)
Tasa de SBM	1,11	1,19	1,31	3,59***	4,09***	3,96***	3,61***	4,09***	4,01***
Tasa de CSBM	0,24	0,45	0,48	1,89***	1,94***	2,02**	2,02***	2,63***	2,42**
Consistencia de las heces^a	0,33	0,38	0,39	1,75***	1,79***	1,78***	1,81***	1,96***	1,87***
Esfuerzo^b	-0,28	-0,38	-0,33	-0,99***	-1,04***	-1,02***	-1,06***	-1,10***	-1,14***
Malestar abdominal^c	-0,13	-0,06	-0,12	-0,23	-0,27**	-0,26***	-0,21	-0,28***	-0,26***
Hinchazón^c	-0,13	-0,14	-0,13	-0,32**	-0,31*	-0,31***	-0,27*	-0,36***	-0,31***
Gravedad del estreñimiento^c	-0,22	-0,13	-0,23	-0,80***	-0,78***	-0,82***	-0,76***	-0,81***	-0,85***

30 * $P < 0,01$, ** $P < 0,001$, *** $P < 0,0001$ frente a placebo

^a Escala de 7 puntos (BSFS): 1 = grumos duros separados como nueces; 7 = acuosas, sin partes sólidas.

^b Escala de 5 puntos: 1 = ninguno; 5 = una cantidad extrema.

^c Escala de 5 puntos: 1 = ninguno; 5 = muy grave.

La tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas fue 16,0 por ciento en el grupo de 133 µg de linaclotida ($p=0,0012$) y 21,3 por ciento en el grupo de 266 µg de linaclotida ($p\leq 0,0001$), un incremento numérico de 2,6 y 3,5 veces, respectivamente, comparado con 6,0 por ciento en el grupo placebo. Un total de 16,0 por ciento ($p=0,0012$) de los pacientes que reciben 133 µg y 21,8 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que reciben 266 µg de linaclotida experimentaron ≥ 3 CSBM semanales en al menos nueve de las 12 semanas comparado con 6,0 por ciento de pacientes que recibieron placebo. Además, el 31,0 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 133 µg y 40,1 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 266 µg de linaclotida consiguieron un incremento de ≥ 1 desde la línea base en CSBM semanales en al menos nueve de las 12 semanas comparado con 13,0 por ciento de los pacientes que recibieron placebo.

En al menos seis de las 12 semanas, el 47,4 por ciento ($p\leq 0,001$) de los pacientes que recibieron 133 µg y 51,0 por ciento ($p\leq 0,001$) de los pacientes que recibieron 266 µg de linaclotida consiguieron un incremento de ≥ 1 desde la línea base en CSBM semanales comparado con 26,5 por ciento de los pacientes que recibieron placebo (Figura 11).

Los pacientes tratados con linaclotida demostraron un incremento significativo en CSBM promedios semanales desde la línea base (0,6 para placebo; 2,0 para 133 µg, $p\leq 0,0001$; 2,7 para 266 µg, $p\leq 0,0001$). Los pacientes tratados con linaclotida demostraron un incremento significativo en SBM promedios semanales desde la línea base (1,1 para placebo; 3,4 para 133 µg, $p\leq 0,0001$; 3,7 para 266 µg, $p\leq 0,0001$) (Figura 4).

Los pacientes en el Ensayo 1 también presentaron mejoras cualitativas para los cambios medios globales de 12 semanas para pacientes tratados con linaclotida frente a los pacientes tratados con placebo (Figuras 5-10). Estos pacientes presentaron mejoras estadísticamente significativas en puntuaciones para: consistencia de las heces para ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 5); gravedad de esfuerzo para ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 6); hinchazón para ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 7); malestar abdominal a lo largo para las dosis de 133 µg ($p\leq 0,001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 8); gravedad del estreñimiento para ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 9); y evaluaciones globales PAC-QOL a ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$) (Figura 10).

Los pacientes en el Ensayo 1 que recibieron tratamiento con linaclotida también tuvieron mejoras cualitativas significativas en las puntuaciones de subescalas PAC-QOL para Satisfacción, Malestar Físico, y Subescala de Preocupaciones/Inquietudes. Estos pacientes presentaron mejoras estadísticamente significativas para linaclotida frente a placebo para puntuaciones de subescalas para (i) Satisfacción a lo largo de ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$), (ii) Malestar Físico a lo largo de ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$), y (iii) Preocupaciones/Inquietudes a lo largo de ambas dosis de 133 µg ($p\leq 0,0001$) y 266 µg ($p\leq 0,0001$).

Estreñimiento crónico Ensayo 2:

El Ensayo 2 se llevó a cabo en 642 pacientes y fue idéntico al Ensayo 1 excepto que el Ensayo 2 también incluyó un Periodo de Retirada Aleatorizada de cuatro semanas, definido a continuación. El diseño experimental para el Ensayo 2 se proporciona en la Figura 1. Durante el periodo de pretratamiento de dos semanas (línea base), el 68 por ciento de los pacientes en el Ensayo 2 no tuvo CSBM.

Resultados del Ensayo 2:

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con linaclotida reportó un SBM o CSBM en las 24 horas de tratamiento que los pacientes en el grupo placebo (Figuras 12a y 12b). Un total de 70,0 por ciento de pacientes en el grupo de tratamiento de 133 µg de linaclotida reportó al menos un SBM en las 24 horas de tratamiento ($p<0,0001$), y el 54,6 por ciento reportó al menos un SBM en las 24 horas de tratamiento en el grupo de 266 µg ($p<0,01$), frente al 39,7 por ciento que reportó al menos un SBM en el grupo placebo. Un total de 33,2 por ciento de pacientes en el grupo de tratamiento de 133 µg de linaclotida reportó al menos un CSBM en las 24 horas de tratamiento ($p<0,0001$), y el 26,9 por ciento reportó al menos un CSBM en las 24 horas de tratamiento en el grupo de 266 µg ($p<0,0001$), frente a 11,0 por ciento que reportó al menos un SBM en el grupo placebo.

Después de una semana, se observaron mejoras estadísticamente significativas desde la línea base hasta la Semana 1 para los grupos de 133 µg y 266 µg de linaclotida frente al cambio sobre la línea base en el placebo para tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, gravedad del estreñimiento, y esfuerzo (todos a $p<0,0001$); así como hinchazón ($p<0,001$ para 133 µg, $p<0,01$ para 266 µg). Se observaron mejoras estadísticamente significativas en malestar abdominal en la semana 2 de estudio 2 ($p<0,01$). Los cambios medios desde la línea base para cada variable en cada grupo de tratamiento se proporcionan en la Tabla 4, anterior.

La tasa de respuesta global de CSBM de 12 semanas fue 21,2 por ciento en el grupo de 133 µg de linaclotida ($p\leq 0,0001$) y 19,4 por ciento en el grupo de 266 µg de linaclotida ($p\leq 0,0001$), un incremento numérico de 6,3 y 5,8 veces, respectivamente, comparado con 3,3 por ciento en el grupo placebo. Un total de 21,7 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 133 µg y 19,4 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 266 µg de linaclotida experimentaron ≥ 3 CSBM semanales en al menos nueve de las 12 semanas comparado con el 3,8 por ciento de los pacientes que recibieron placebo. Además, el 39,2 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 133 µg y el 37,0 por ciento ($p\leq 0,0001$) de los pacientes que recibieron 266 µg de linaclotida consiguieron un incremento de ≥ 1

desde la línea base en CSBM semanales en al menos nueve de las 12 semanas comparado con 11,0 por ciento de los pacientes que recibieron placebo.

5 En al menos seis de las 12 semanas el 56,7 por ciento ($p \leq 0,001$) de los pacientes que recibieron 133 μg y el 50,5 por ciento ($p < 0,001$) de los pacientes que recibieron 266 μg de linaclotida consiguieron un incremento de ≥ 1 desde la línea base en CSBM semanales comparado con 24,4 por ciento de los pacientes que recibieron placebo (Figura 11).

Los pacientes tratados con linaclotida demostraron un incremento significativo en los CSBM promedios semanales desde la línea base (0,5 para placebo; 1,9 para 133 μg , $p \leq 0,0001$; 2,0 para 266 μg , $p \leq 0,0001$). Los pacientes tratados con linaclotida demostraron un incremento significativo en los SBM promedios semanales desde la línea base (1,1 para placebo; 3,0 para 133 μg , $p \leq 0,0001$; 3,0 para 266 μg , $p \leq 0,0001$) (Figura 4).

10 Los pacientes en el Ensayo 2 también presentaron mejoras cualitativas en el cambio global para hinchazón ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,001$), malestar abdominal ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,001$), consistencia global de las heces ($p \leq 0,001$), gravedad global en esfuerzo ($p \leq 0,001$), y gravedad del estreñimiento ($p \leq 0,001$), que fueron estadísticamente significativos para linaclotida frente a placebo para ambas dosis.

15 Los pacientes en el Ensayo 2 también presentaron mejoras cualitativas para los cambios medios globales de 12 semanas para pacientes tratados con linaclotida frente a los pacientes tratados con placebo (Figuras 5-10). Estos pacientes presentaron mejoras estadísticamente significativas en puntuaciones para: consistencia de las heces para ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$); gravedad de esfuerzo para ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$); hinchazón para ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,01$); malestar abdominal a lo largo para las dosis de 133 μg ($p \leq 0,001$) y 266 μg ($p \leq 0,01$); gravedad global del estreñimiento para ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$); y evaluaciones globales de PAC-QOL a ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$).

25 Los pacientes en el Ensayo 1 que recibieron tratamiento con linaclotida también tuvieron mejoras cualitativas significativas en las puntuaciones de subescalas PAC-QOL para Satisfacción, Malestar Físico, y Subescala de Preocupaciones/Inquietudes. Estos pacientes presentaron mejoras estadísticamente significativas para linaclotida frente a placebo para puntuaciones de subescala para (i) Satisfacción a lo largo de ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$), (ii) Malestar Físico a lo largo de ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$), y (iii) Preocupaciones/Inquietudes a lo largo de ambas dosis de 133 μg ($p \leq 0,0001$) y 266 μg ($p \leq 0,0001$).

Periodo de retirada aleatorizada:

30 El Periodo de Retirada Aleatorizada (RW) se define como las 4 semanas inmediatamente siguientes al Periodo de Tratamiento. El comienzo del Periodo RW coincide con el final del Periodo de Tratamiento. Los pacientes que se aleatorizaron a linaclotida en el Periodo de Tratamiento y completaron las 12 semanas del Periodo de Tratamiento se aleatorizaron a tratamiento con linaclotida o placebo en el Periodo RW. Los pacientes que se aleatorizaron a placebo en el Periodo de Tratamiento y completaron las 12 semanas del Periodo de Tratamiento recibieron 133 μg ó 266 μg de linaclotida en el Periodo RW.

35 Los resultados del Periodo de Retirada Aleatorizada se muestran a continuación en la Tabla 5 y Figuras 2 y 3 y demuestran que para (i) pacientes a los que se administró linaclotida durante el periodo de 12 semanas y re-aleatorizaron a placebo durante el periodo de retirada de 4 semanas no hubo disminuciones en las tasas de CSBM (Figura 2) o SBM (Figura 3) por debajo de las tasas de la línea base para estos pacientes, y (ii) pacientes a los que se administró placebo durante el periodo de 12 semanas y se re-aleatorizaron a linaclotida durante el periodo de retirada de 4 semanas presentaron tasas de CSBM/SBM y mejoras cualitativas en otros síntomas intestinales y abdominales similares a las tasas y mejoras experimentadas por pacientes tratados durante 12 semanas con linaclotida (véanse las Figuras 2 y 3).

45 Los resultados del Periodo de Retirada Aleatorizada demuestran adicionalmente que los pacientes que iniciaron un tratamiento con linaclotida tenían una mejora marcada en los síntomas de CC. No hubo evidencia de rebote de los síntomas de CC o incremento en las frecuencias de eventos adversos después de la interrupción del tratamiento con linaclotida. La incidencia de eventos adversos en pacientes que iniciaron un tratamiento con linaclotida fue similar a la incidencia en aquellos que recibieron linaclotida durante las primeras 4 semanas del Periodo de Tratamiento. Los pacientes que continuaron con el tratamiento de linaclotida mostraron mejoras sostenidas en síntomas intestinales y abdominales y evaluaciones globales.

50

Tabla 5: Cambio desde la línea base en síntomas intestinales y abdominales (Periodo RW, por secuencia de tratamiento; población RW)

Parámetro de Eficacia	Valor Medio de Línea Base (SD)	RW: Placebo Media (95% IC)		RW: Linaclotida Media (95% IC)		
		Todos los Pacientes (N=538)	133 µg/Placebo (n=95)	266 µg/Placebo (n=86)	133 µg/133 µg (n=90)	266 µg/266 µg (n=90)
Tasa de CSBM semanales	0,3 (0,6)	1,0 (0,6, 1,3)	0,9 (0,5, 1,4)	2,1 (1,5, 2,8)	2,2 (1,6, 2,8)	2,1 (1,7, 2,5)
Tasa de SBM semanales	2,0 (1,6)	1,2 (0,6, 1,8)	1,3 (0,6, 2,0)	3,0 (2,3, 3,6)	2,5 (1,8, 3,2)	3,7 (3,1, 4,3)
Consistencia de las Heces (BSFS)	2,4 (1,0)	1,0 (0,7, 1,2)	0,8 (0,5, 1,1)	1,9 (1,6, 2,3)	1,6 (1,3, 1,9)	1,9 (1,6, 2,1)
Esfuerzo	3,2 (0,9)	-0,8 (-1,0, -0,7)	-0,8 (-1,1, -0,5)	-1,1 (-1,3, -0,9)	-1,3 (-1,5, -1,1)	-1,2 (-1,3, -1,0)
Malestar Abdominal	2,5 (0,8)	-0,4 (-0,6, -0,3)	-0,4 (-0,6, -0,2)	-0,5 (-0,7, -0,4)	-0,7 (-0,8, -0,5)	-0,5 (-0,6, -0,4)
Hinchazón	2,8 (0,9)	-0,4 (-0,5, -0,2)	-0,2 (-0,4, -0,3)	-0,4 (-0,6, -0,3)	-0,6 (-0,7, -0,4)	-0,5 (-0,6, -0,3)
Gravedad del Estreñimiento	3,3 (0,7)	-0,5 (-0,7, -0,3)	-0,5 (-0,7, -0,3)	-0,9 (-1,1, -0,7)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,0 (-1,1, -0,9)
Alivio Global de los Síntomas del Estreñimiento	4,0 (0,6)	-0,7 (-1,0, -0,5)	-0,8 (-1,1, -0,6)	-1,3 (-1,5, -1,1)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,3 (-1,6, -1,1)

IC=Intervalo de confianza; SD=desviación estándar

5 Tanto para en el ensayo 1 como 2, los eventos adversos más comunes en los pacientes tratados con linaclotida fueron diarrea, flatulencia, y dolor abdominal. Las tasas globales de interrupción debida a eventos adversos fueron 7,4 por ciento para linaclotida y 4,2 por ciento para placebo.

Otras realizaciones

10 Si el significado de los términos de cualquiera de las patentes o publicaciones referidas en esta descripción entrará en conflicto con el significado de los términos usados en esta descripción, se pretende que prevalezca el significado de los términos en esta descripción.

Listado de secuencias

<110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

15 <120> Tratamiento de estreñimiento crónico

<130> TBD

<140> TBD

<141> 2010-11-03

<150> US 61/257,463

5 <151> 2009-11-03

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

10

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Péptido generado por síntesis

<400> 1

20

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1

5

10

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en un método para tratar estreñimiento crónico en un paciente, en el que la composición farmacéutica se administra una vez al día y la composición farmacéutica se administra por la mañana o al menos 30 minutos antes de la ingestión de alimento, y en el que la composición farmacéutica comprende:
- 5 (a) linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de ésta;
- (b) CaCl_2 ;
- (c) L-leucina; y
- (d) hidroxipropil metilcelulosa;
- 10 en el que la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad entre 100 μg a 600 μg y la relación molar de Ca^{2+} :leucina:linaclotida es entre 5-100:5-50:1.
2. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de la reivindicación 1, en el que la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 150 μg o aproximadamente 300 μg .
3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la composición farmacéutica se administra durante un periodo de más de cuatro semanas, al menos 6 semanas o al menos 12
- 15 semanas.
4. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la composición farmacéutica se administra al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos tres veces a la semana, al menos cuatro veces a la semana, al menos cinco veces a la semana, al menos seis veces a la semana o cada día de la semana.
- 20 5. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la composición farmacéutica se proporciona como una cápsula o comprimido.
6. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la administración de la composición farmacéutica incrementa el número de movimientos intestinales espontáneos completos (CSBM) por el paciente a tres o más CSBM por semana o por al menos un CSBM por semana comparado con dicho paciente antes
- 25 de la administración de la composición farmacéutica.
7. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la administración de la composición farmacéutica disminuye la hinchazón abdominal, malestar abdominal, gravedad del estreñimiento o esfuerzo durante la defecación en dicho paciente comparado con dicho paciente antes de la administración de la composición farmacéutica.
- 30 8. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la administración de la composición farmacéutica mejora la consistencia de las heces o evaluación del paciente de calidad de vida con estreñimiento comparado con dicho paciente antes de la administración de la composición farmacéutica.
9. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la interrupción de la administración de la composición farmacéutica no produce un rebote de un síntoma en dicho paciente, en el que dicho
- 35 síntoma se selecciona de una disminución en el número de CSBM por semana, una disminución en el número de movimientos intestinales espontáneos (SBM) por semana, un incremento en hinchazón, un incremento en malestar abdominal, un incremento en la gravedad del estreñimiento, una disminución en la consistencia de las heces, un incremento en el esfuerzo durante la defecación, y una disminución en el alivio global de estreñimiento para dicho paciente.
- 40 10. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la administración de la composición farmacéutica a dicho paciente mejora la tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, esfuerzo, malestar abdominal, hinchazón, y gravedad del estreñimiento en una semana después de la administración de la composición farmacéutica.
- 45 11. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 10, en la que el paciente presenta una mejora en la tasa de SBM, tasa de CSBM, consistencia de las heces, esfuerzo, malestar abdominal, hinchazón, y gravedad del estreñimiento en 72 horas, 48 horas, ó 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica.
12. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la administración de la composición farmacéutica produce un alivio rápido o sostenido de los síntomas asociados con el estreñimiento crónico.
- 50 13. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en el que el alivio rápido ocurre en una semana, 72 horas, 48 horas, ó 24 horas.

14. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en el que el alivio sostenido ocurre durante al menos 16 semanas; al menos 9 semanas de 16 semanas; al menos 6 semanas de 16 semanas; al menos 3 semanas de 4 semanas; al menos 1 semana de 2 semanas; al menos 1 semana; o al menos 2 semanas.
- 5 15. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el método comprende administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día y, después de uno o más días de la administración de dicha primera dosis, administrar una segunda dosis de linaclotida una vez al día, en el que dicha segunda dosis es menor que dicha primera dosis y en el que al menos una de dicha primera y segunda dosis se proporciona como dicha composición farmacéutica.
- 10 16. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el método comprende administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día en un primer esquema y, después de uno o más días de la administración de dicha primera dosis, administrar una segunda dosis de linaclotida en un segundo esquema que es menos frecuente que dicho primer esquema, en el que al menos una de dicha primera y segunda dosis se proporciona como dicha composición farmacéutica.
- 15 17. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 16, en el que la primera dosis es la misma que la segunda dosis de linaclotida.
18. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 16, en el que la primera dosis y la segunda dosis son cada una aproximadamente 300 µg o aproximadamente 150 µg.
19. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 16, en el que la segunda dosis es menor que la primera dosis.
- 20 20. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 16, en el que dicho segundo esquema comprende la administración de dicha segunda dosis de linaclotida cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o una vez a la semana.
- 25 21. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el método comprende administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día y, después de uno o más días de la administración de dicha primera dosis, administrar una segunda dosis de linaclotida una vez al día, en el que dicha segunda dosis es mayor que dicha primera dosis y en el que al menos una de dicha primera y segunda dosis se proporciona como dicha composición farmacéutica.
22. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 21, en el que la primera dosis es aproximadamente 150 µg y la segunda dosis es aproximadamente 300 µg.
- 30 23. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el método comprende administrar una primera dosis de linaclotida una vez al día en un primer esquema y, después de uno o más días de la administración de dicha primera dosis, administrar una segunda dosis de linaclotida en un segundo esquema que es más frecuente que dicho primer esquema, en el que al menos una de dicha primera y segunda dosis se proporciona como dicha composición farmacéutica.
- 35 24. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 23, en el que dicho primer esquema comprende la administración de dicha primera dosis de linaclotida cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o una vez a la semana
25. Uso de linaclotida para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de estreñimiento crónico en un paciente, en el que la composición farmacéutica se administra una vez al día y la composición farmacéutica se administra por la mañana o al menos 30 minutos antes de la ingestión de alimento, y en el que la composición farmacéutica comprende:
- 40 (a) linaclotida o sales farmacéuticamente aceptables de ésta;
- (b) CaCl₂;
- (c) L-leucina; y
- 45 (d) hidroxipropil metilcelulosa;
- en el que la linaclotida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad entre 100 µg a 600 µg y la relación molar de Ca²⁺:leucina:linaclotida es entre 5-100:5-50:1.

FIGURA 1

Visión Global del Diseño del Estudio

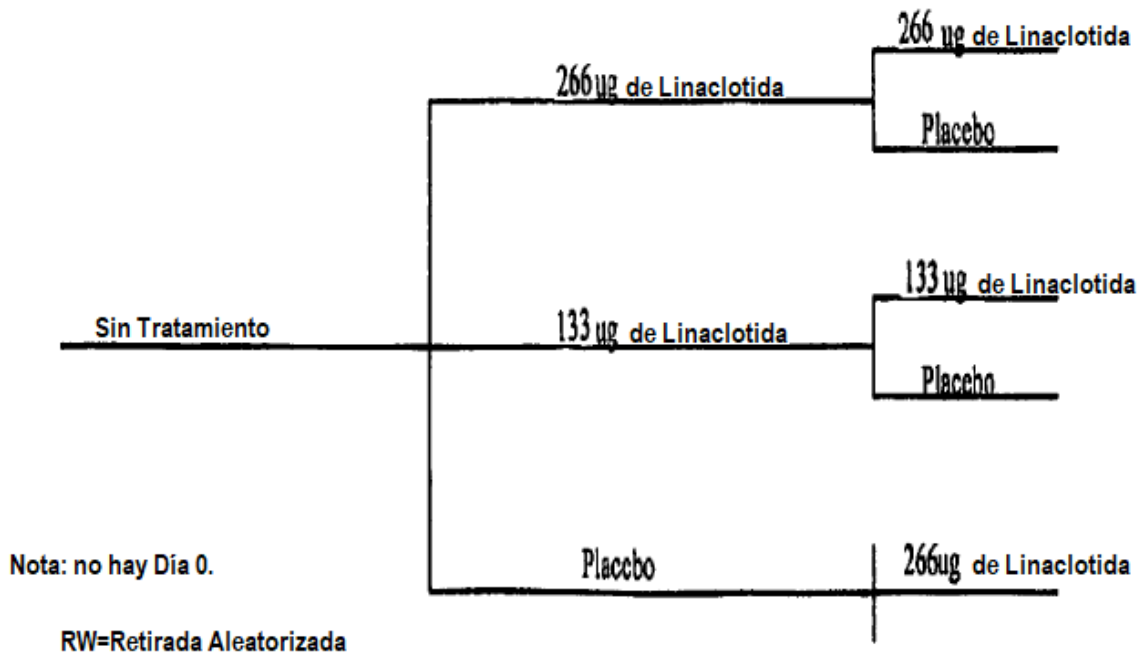
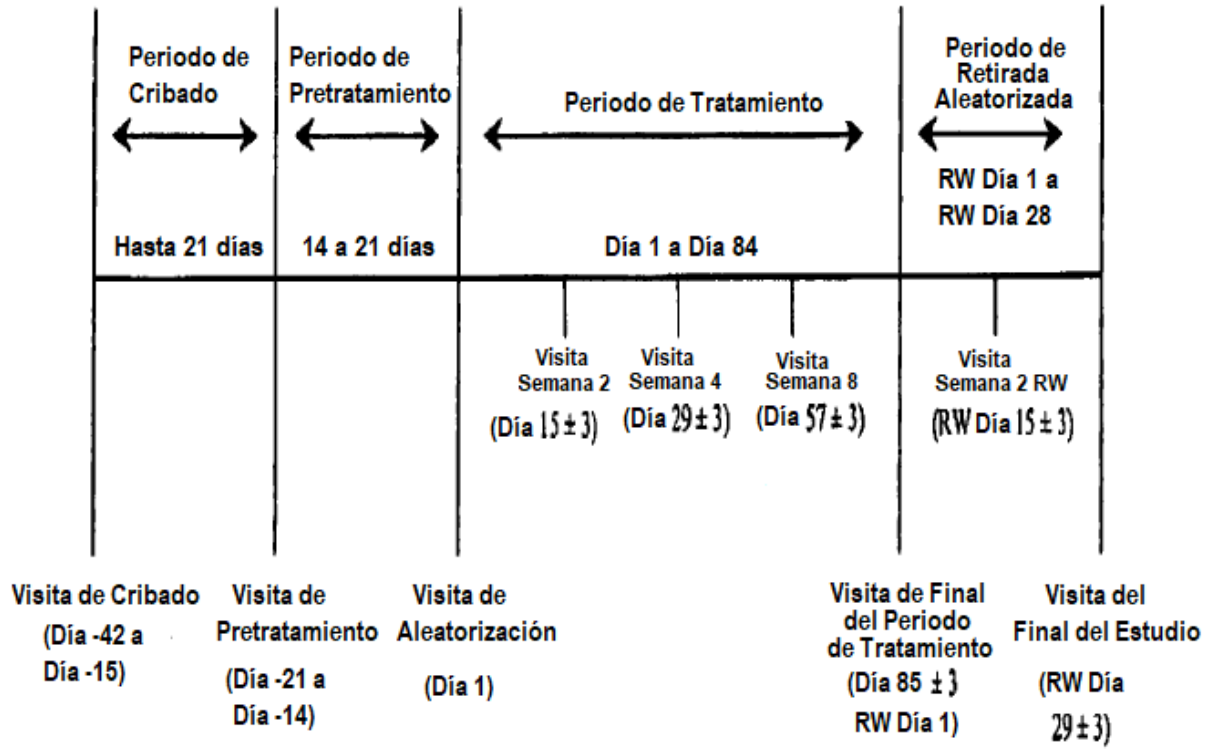


FIGURA 2

Ensayo 2: Tasa de CSBM Semanal en Retirada Aleatorizada

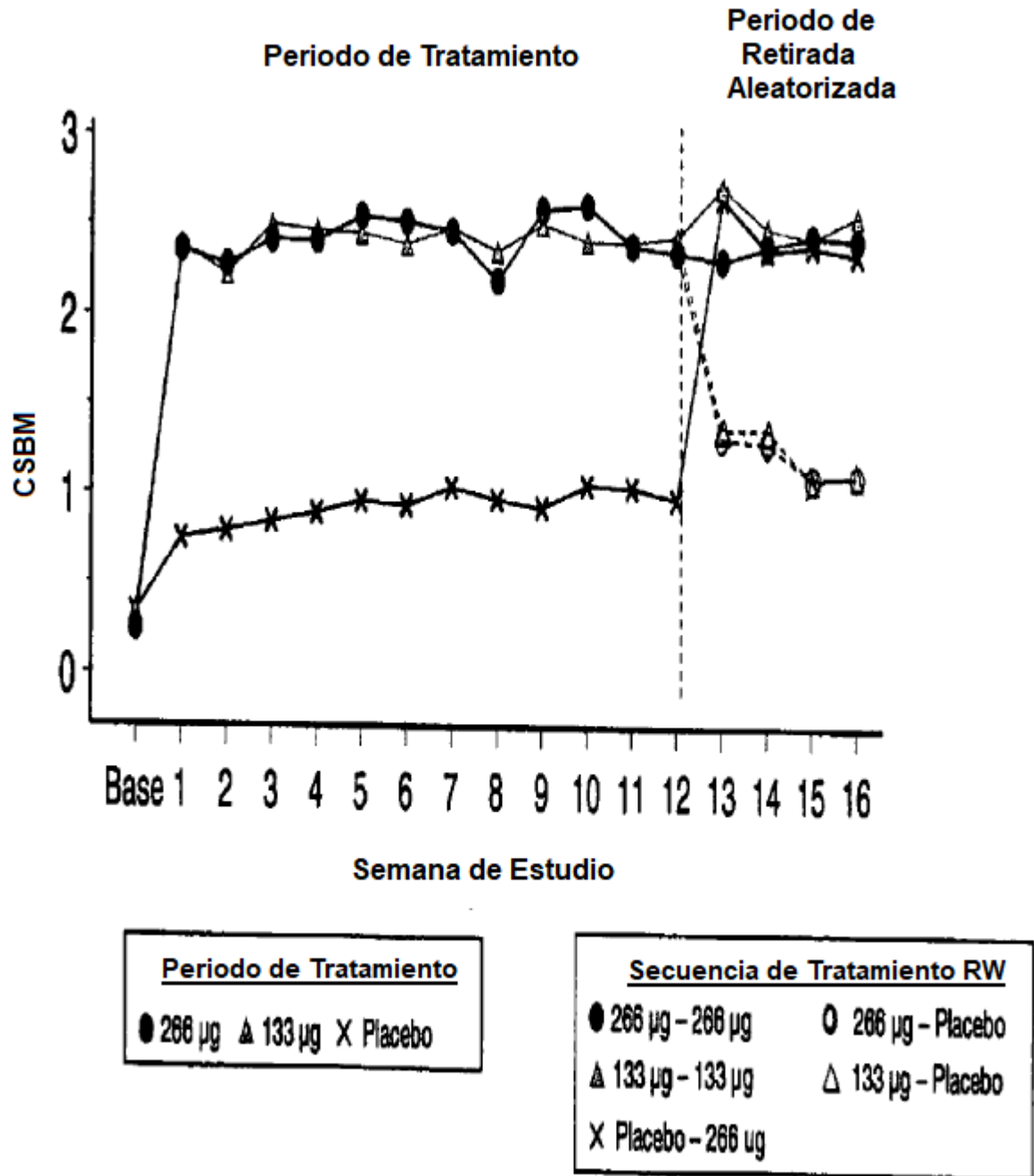
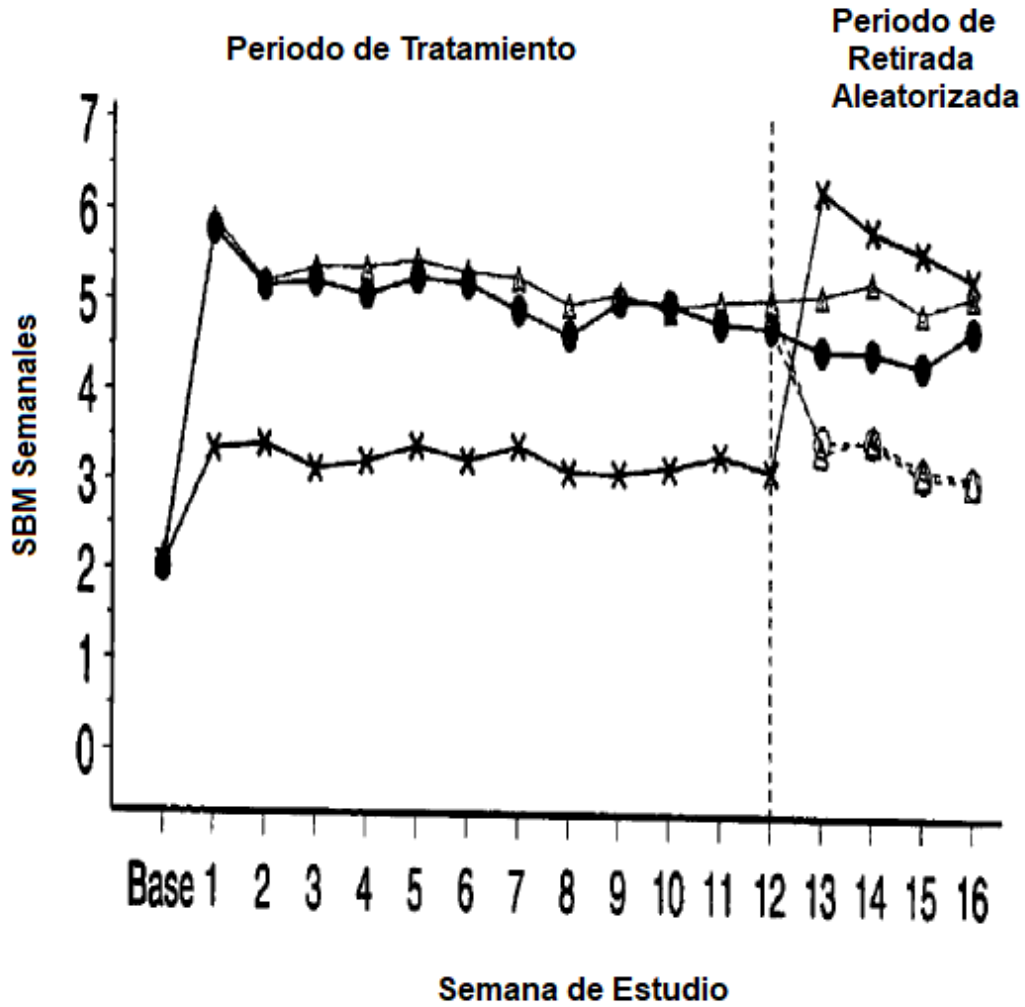


FIGURA 3

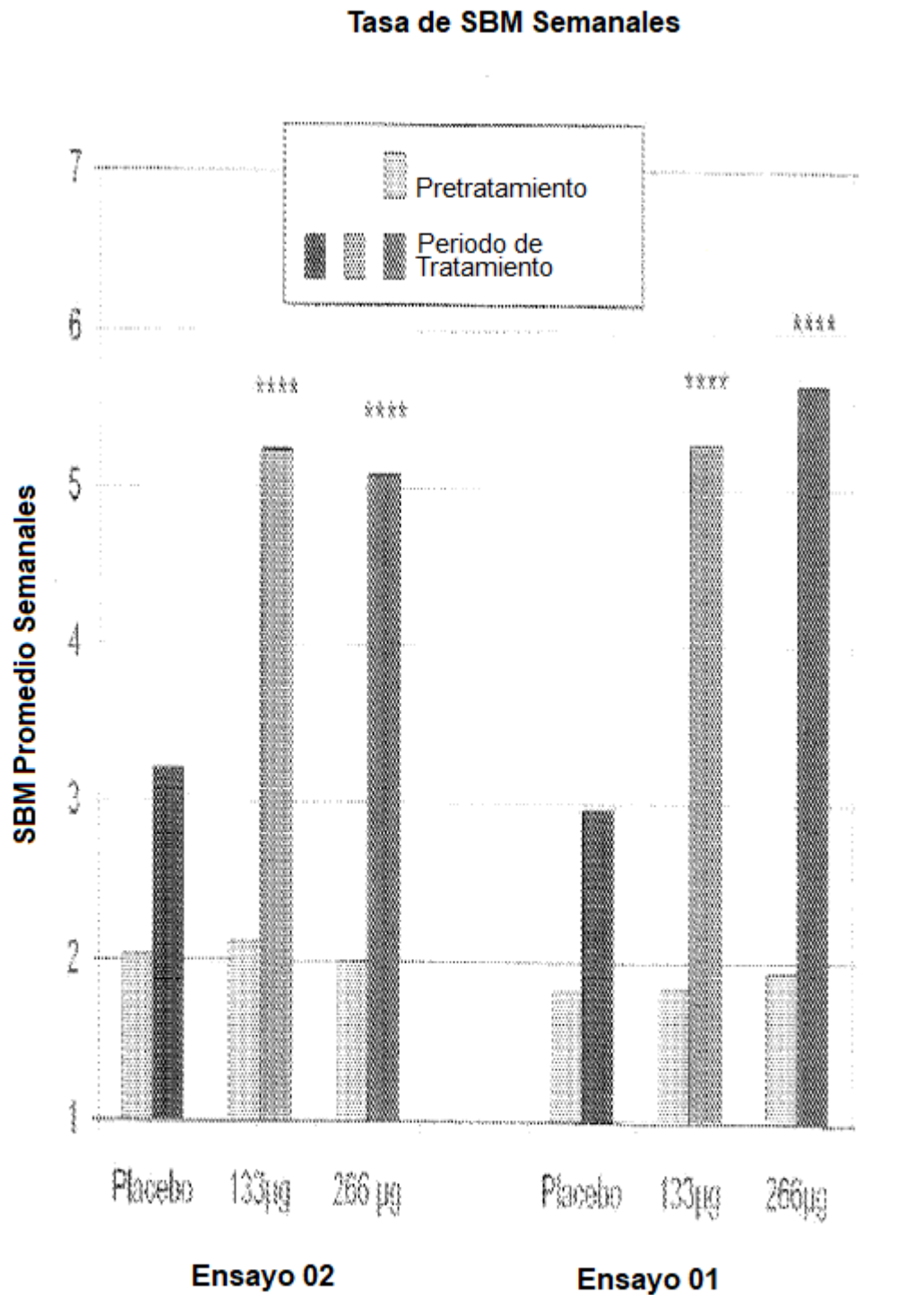
Ensayo 2: Tasa de SBM Semanal en Retirada Aleatorizada



Periodo de Tratamiento
 ● 266 µg ▲ 133 µg X Placebo

Secuencia de Tratamiento RW
 ● 266 µg - 266 µg ○ 266 µg - Placebo
 ▲ 133 µg - 133 µg △ 133 µg - Placebo
 X Placebo - 266 µg

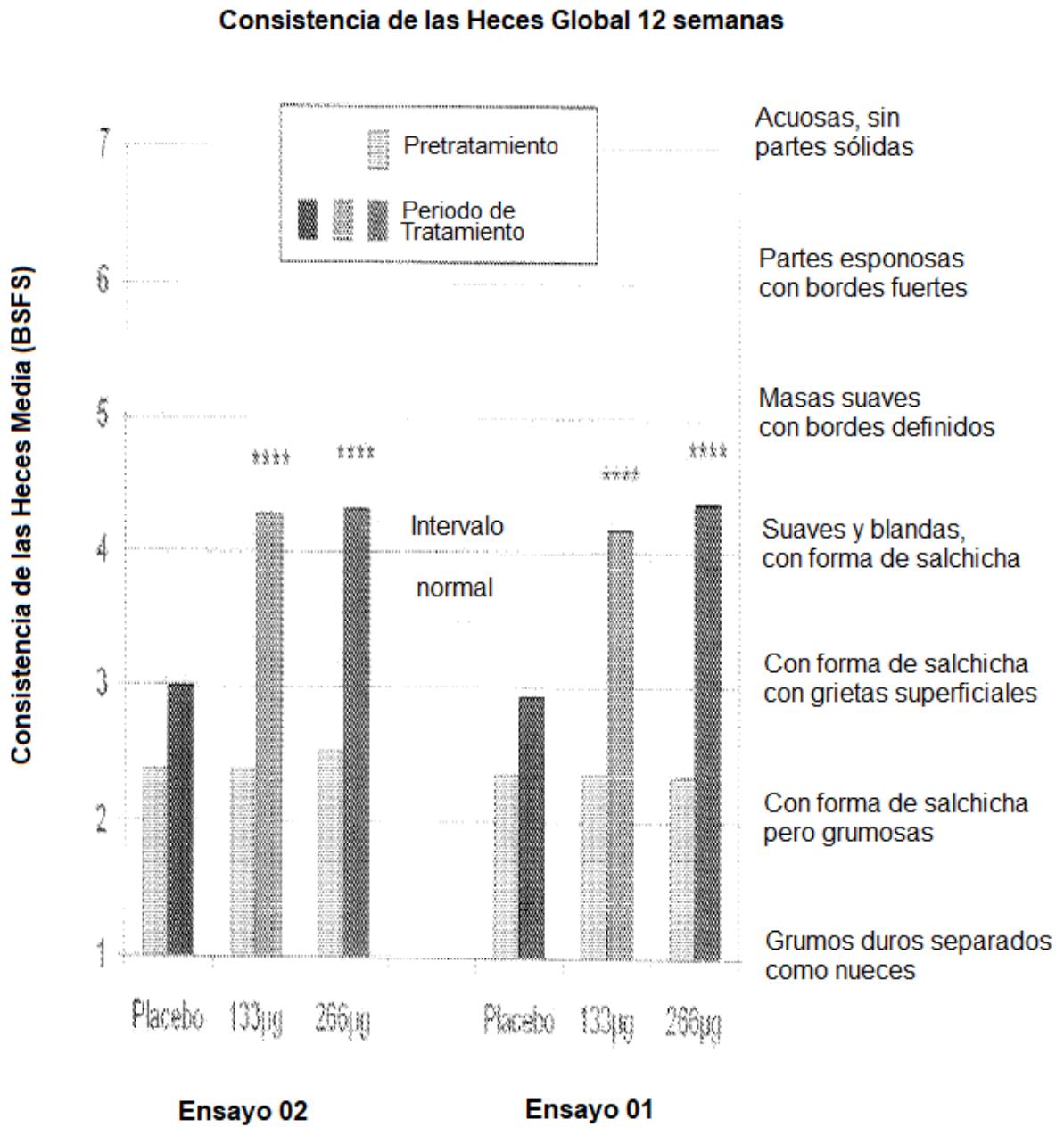
FIGURA 4



* $\leq 0,05$ ** $\leq 0,01$ *** $\leq 0,001$ **** $\leq 0,0001$ (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

Nota: Poblaciones ITT

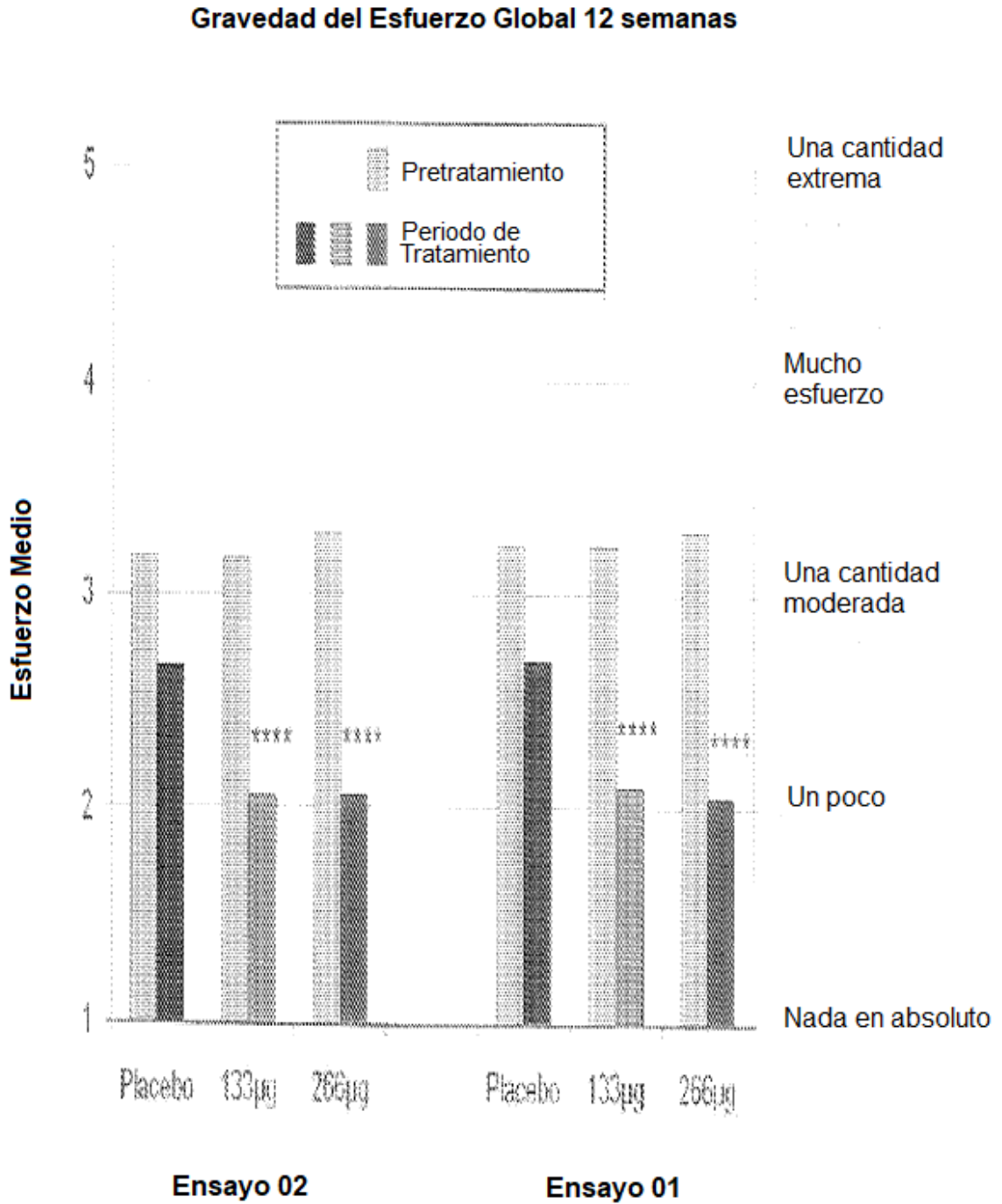
FIGURA 5



≤0.05 **≤0.01 ***≤0.001 ****≤0.0001 (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

Nota: Poblaciones ITT

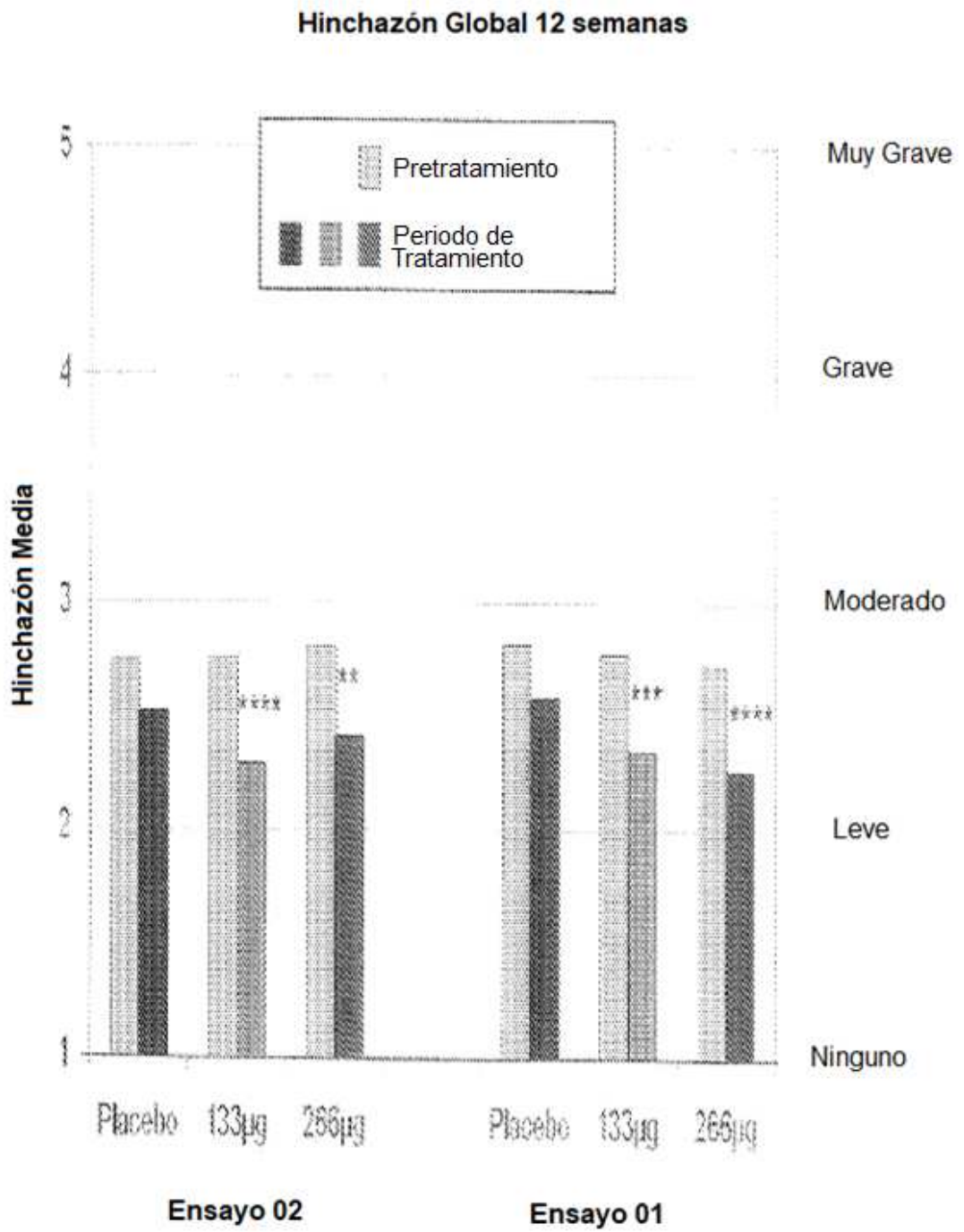
FIGURA 6



* ≤ 0.05 ** ≤ 0.01 *** ≤ 0.001 **** ≤ 0.0001 (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

Nota: Poblaciones ITT

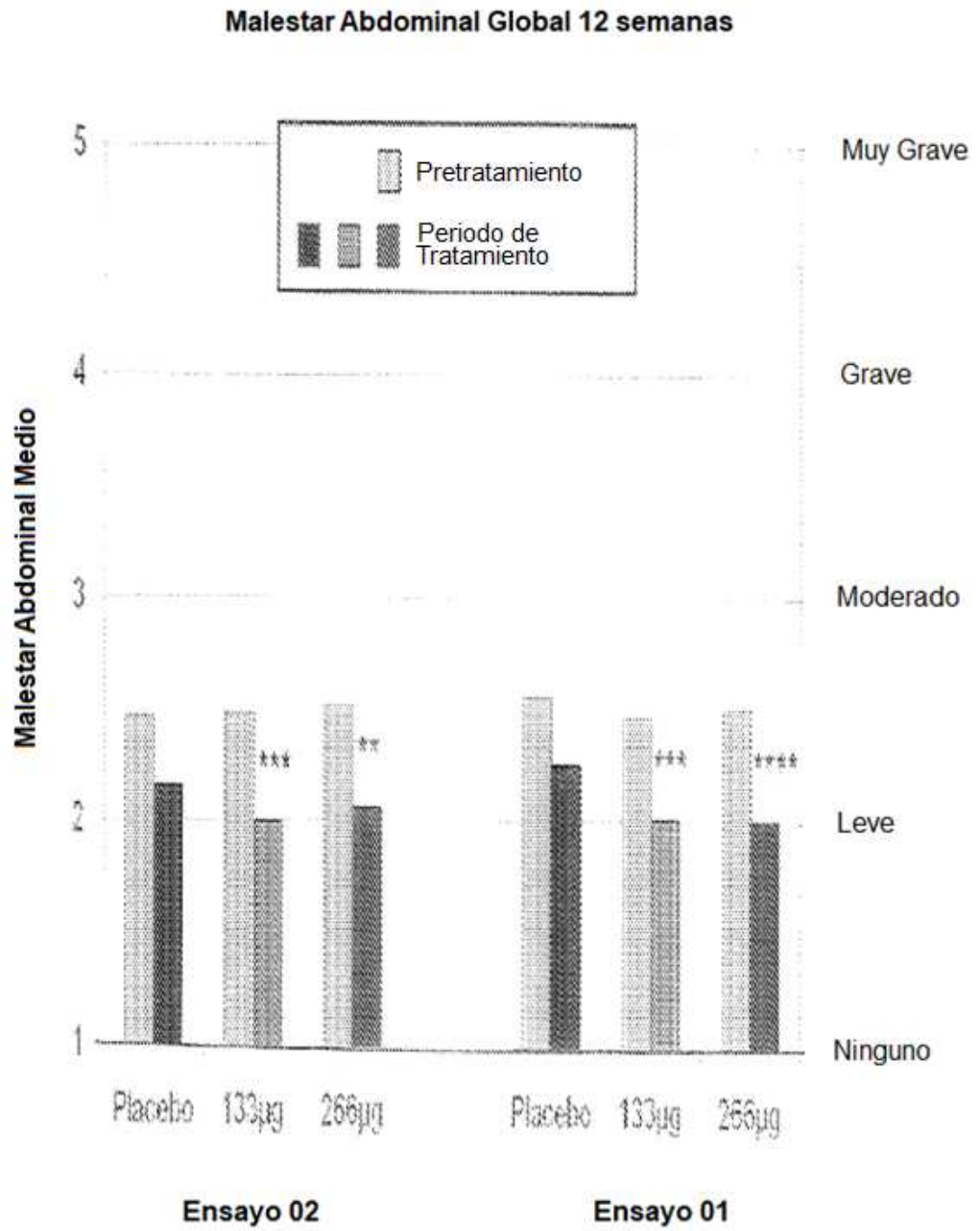
FIGURA 7



* ≤ 0.05 ** ≤ 0.01 *** ≤ 0.001 **** ≤ 0.0001 (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

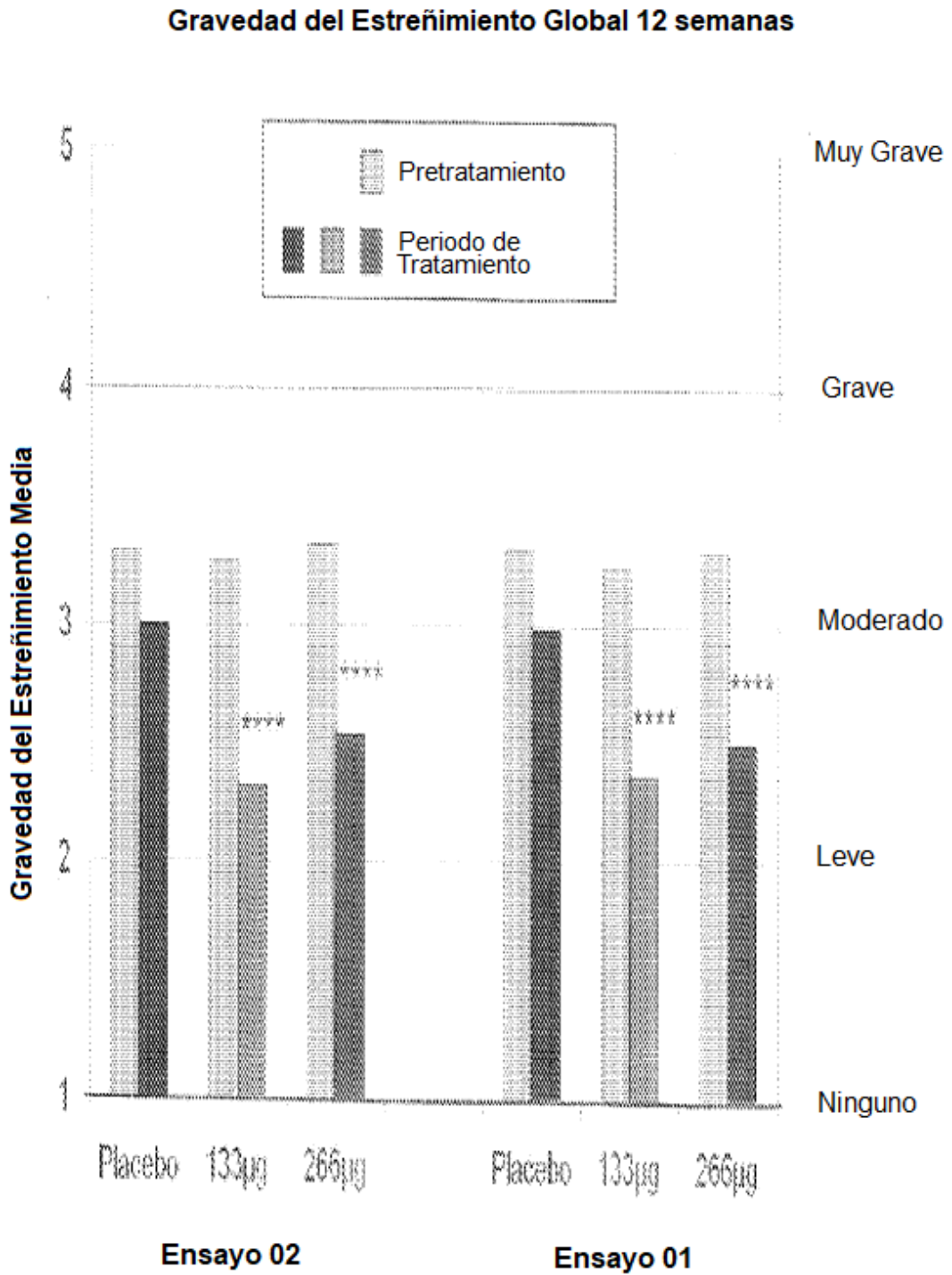
Nota: Poblaciones ITT

FIGURA 8



$\wedge \leq 0.05$ $** \leq 0.01$ $*** \leq 0.001$ $**** \leq 0.0001$ (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)
 Nota: Poblaciones ITT

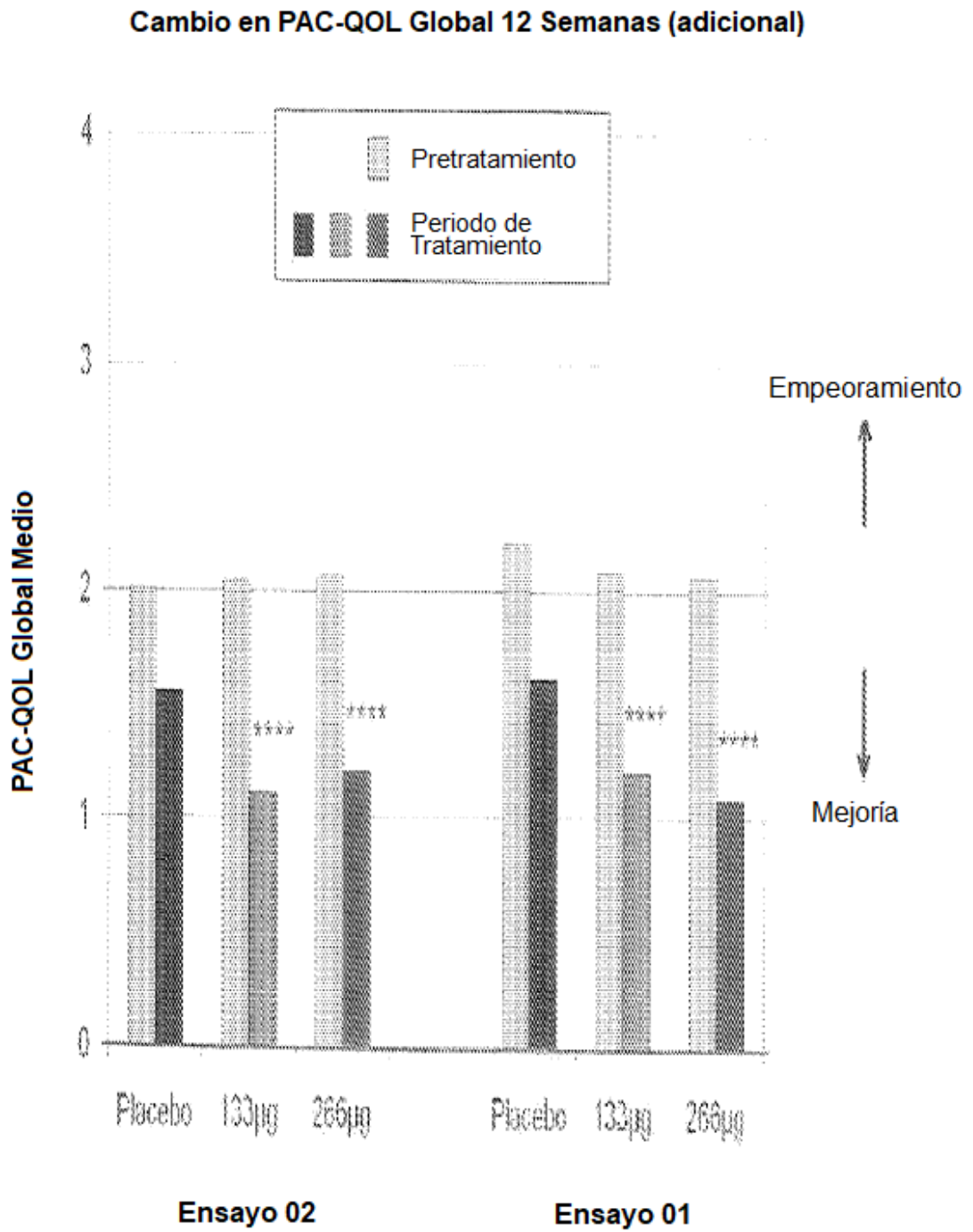
FIGURA 9



* ≤ 0.05 ** ≤ 0.01 *** ≤ 0.001 **** ≤ 0.0001 (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

Nota: Poblaciones ITT

FIGURA 10

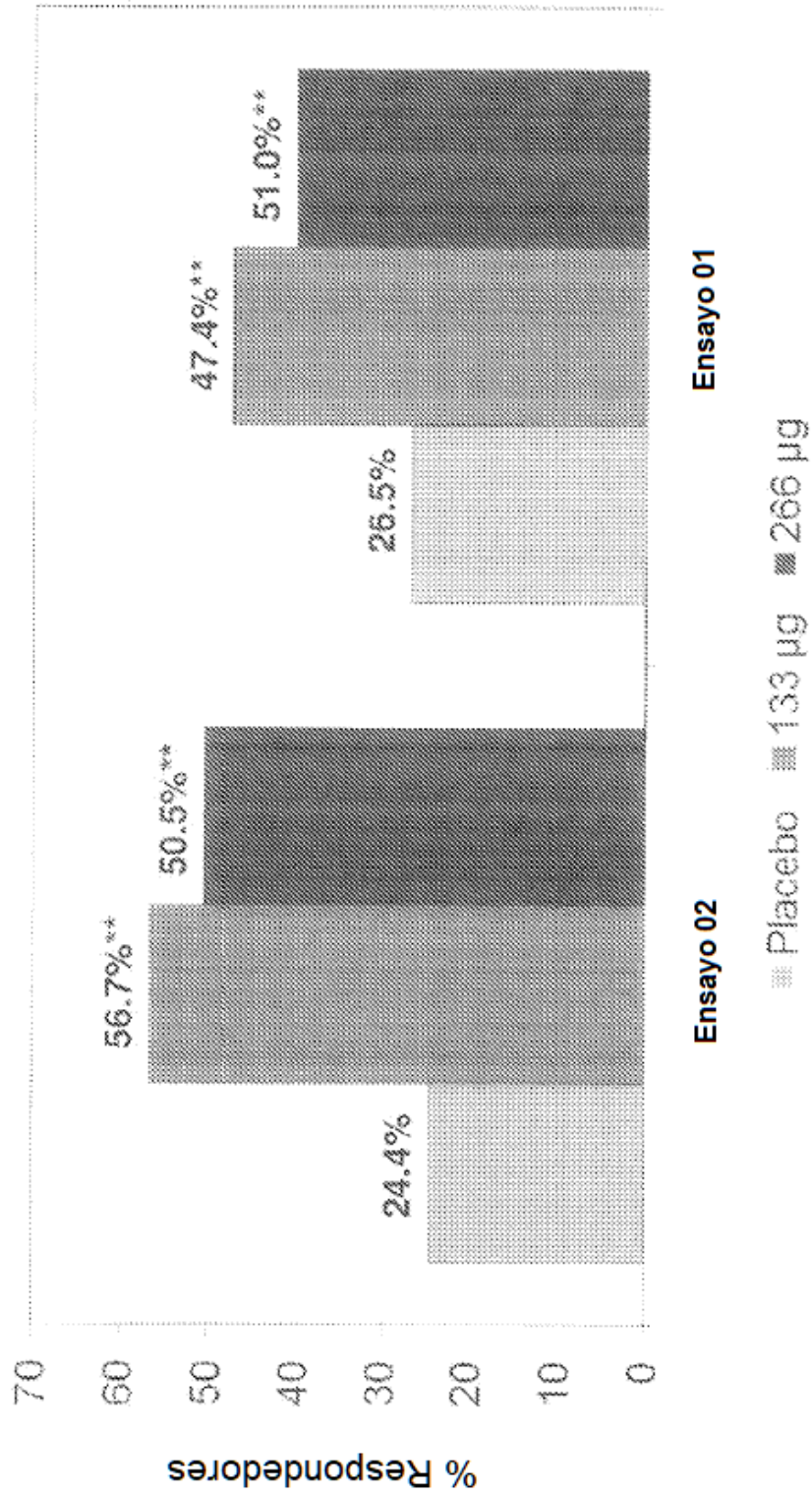


* ≤ 0.05 ** ≤ 0.01 *** ≤ 0.001 **** ≤ 0.0001 (frente a placebo. Ensayo ANCOVA)

Nota: Poblaciones ITT

FIGURA 11

CSBM ≥ 1 por semana durante 6/12 semanas

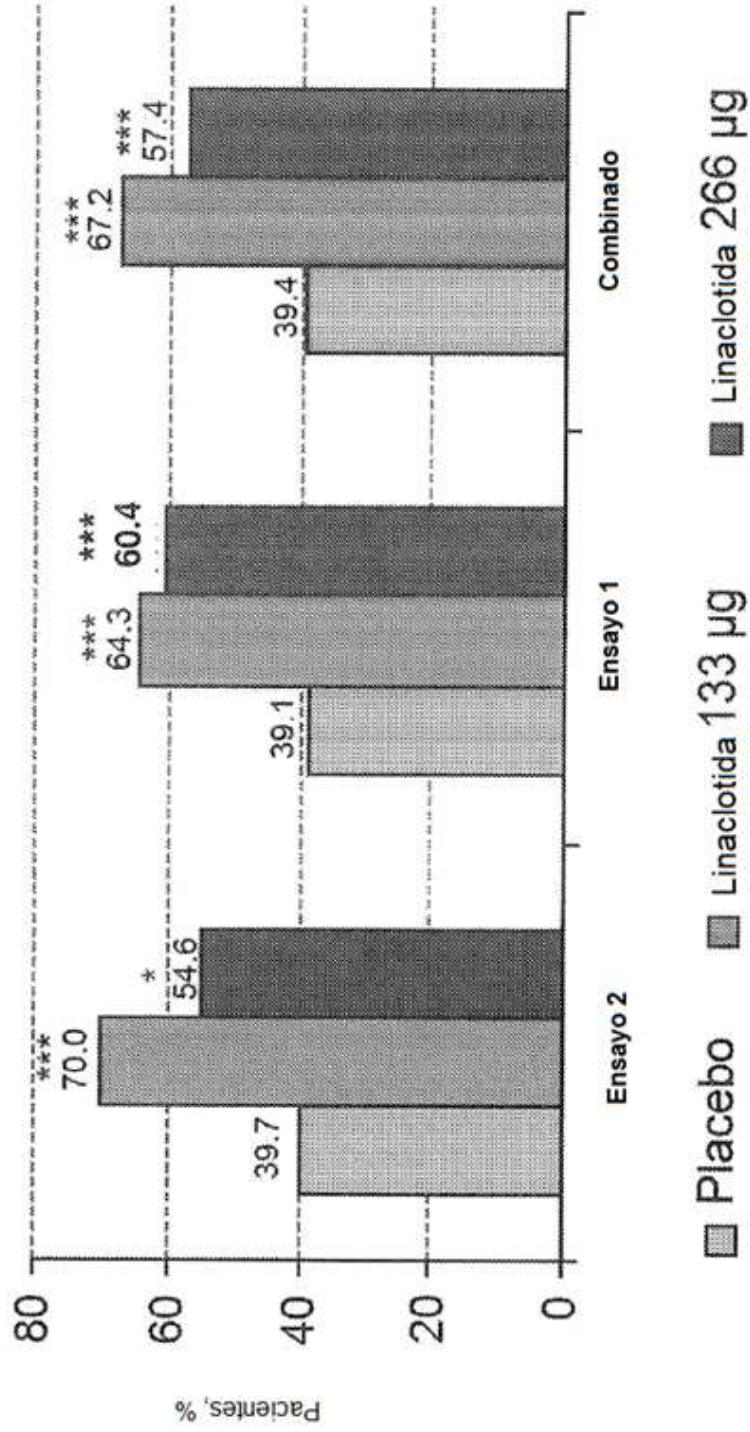


* < 0.05 ** < 0.001 *** < 0.0001 (frente a placebo. Ensayo CMH controlando para región geográfica)

Nota: Poblaciones ITT

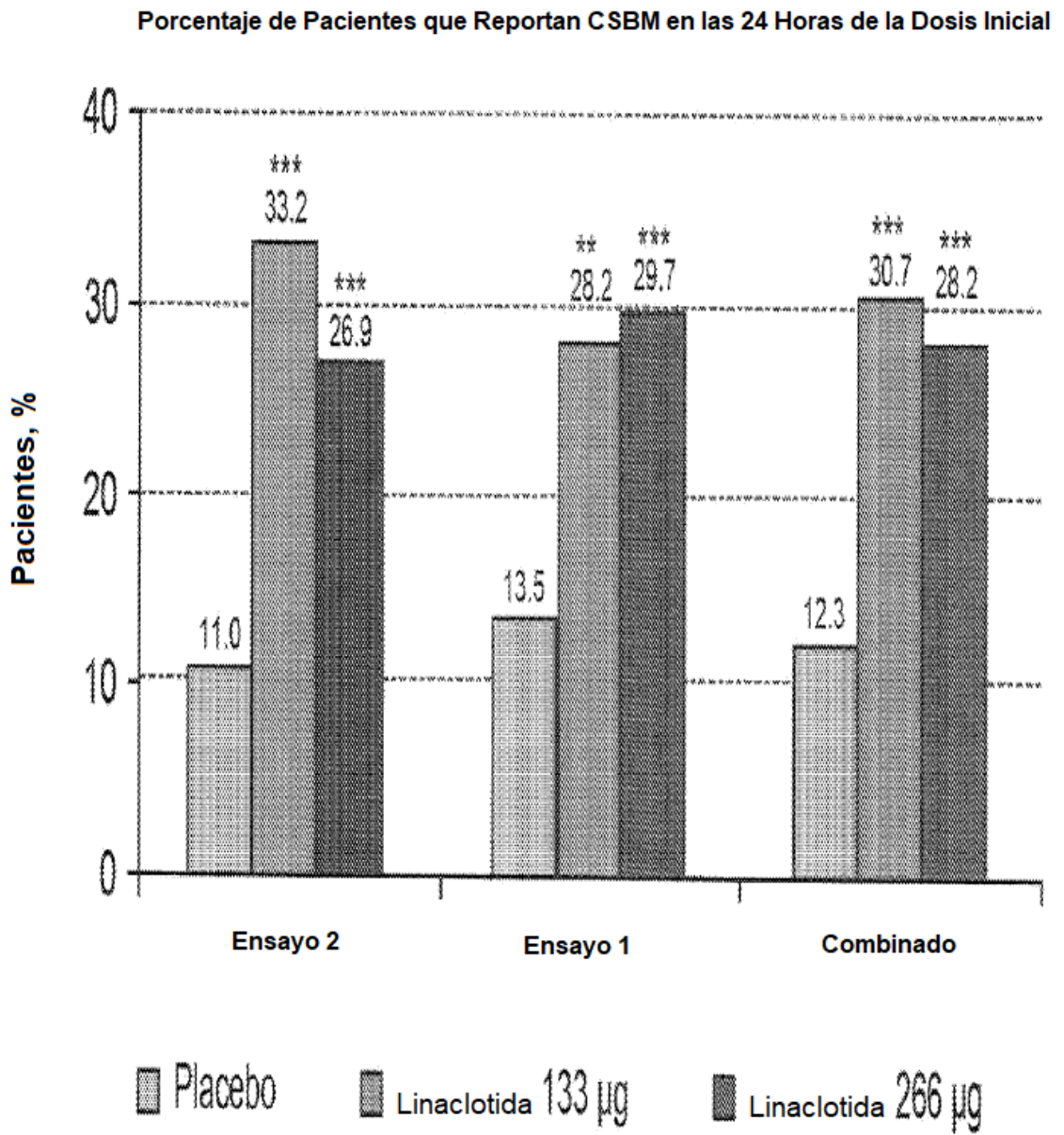
FIGURA 12A

Porcentaje de Pacientes que Reportan SBM en 24 Horas de la Dosis Inicial



** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$ frente a placebo

FIGURA 12B



** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$ frente a placebo

FIGURA 13

