

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 404**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/10** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2011 PCT/US2011/047434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021715**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2011 E 11745896 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2603232**

54 Título: **Formulaciones estables de linaclotida**

30 Prioridad:

**11.08.2010 US 372804 P**

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

**28.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MO, YUN;  
FRETZEN, ANGELIKA;  
CALI, BRIAN y  
DEDHIYA, MAHENDRA**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 763 404 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones estables de linaclotida

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de linaclotida y su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable o estreñimiento crónico) mediante la administración de las composiciones farmacéuticas.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La linaclotida es un péptido que es útil como un agonista del receptor de guanilato ciclasa C (GC-C) en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. La linaclotida se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 7,304,036 y 7,371,727.

15

Hay una necesidad existente y continua para formulaciones de linaclotida, por ejemplo, formulaciones de dosis bajas y pediátricas, que tiene una mejor estabilidad y rendimiento. Esta necesidad surge en parte debido a la inestabilidad intrínseca y química de linaclotida (por ejemplo, inducida por reacciones de degradación impulsadas por la humedad, tales como la hidrólisis, desamidación, isomerización y multimerización). Estas dificultades pueden exacerbarse cuando se producen formulaciones pediátricas y otras formulaciones de baja dosis de linaclotida, por ejemplo, debido a que la linaclotida es más dispersa y tiene una mayor superficie de exposición a ambientes acuosos, tales como durante la preparación.

20

La presente descripción se refiere a dichas formulaciones de estabilidad mejorada de linaclotida. Estas formulaciones se describen en el presente documento.

25

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1 ilustra los datos de resultado de estabilidad para las composiciones de linaclotida preparadas en los Ejemplos 2-5, tal como se describe en el Ejemplo 6.

30

**CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

Según la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas y materia relacionada, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

35

De manera más general, la presente descripción se caracteriza, en algunas realizaciones, por una composición farmacéutica estable que comprende linaclotida, un catión o sal de la misma, y una amina estéricamente impedida seleccionada entre meglumina, histidina o una mezcla de las mismas, y, opcionalmente, un polímero.

40

En algunas realizaciones de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una amina seleccionada entre meglumina o una mezcla de meglumina e histidina.

45

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e histidina, en la que la composición tiene una relación molar de catión:histidina de menos de 2:1.

50

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende linaclotida, un catión o sal de la misma, meglumina, y, opcionalmente, un polímero.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende linaclotida, un catión o sal de la misma, histidina, y, opcionalmente, un polímero.

55

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula, comprimido, gránulo o perla) que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina estéricamente impedida seleccionada entre histidina, meglumina o una mezcla de las mismas, y un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) o una mezcla de los mismos.

60

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y melamina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

65

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y gelatina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y glicina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- 10 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el dipéptido glicina-leucina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- 15 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el dipéptido leucina-glicina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- 20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y albúmina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y asparagina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un polímero.

- 25 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica de linaclotida estable de dosis baja. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica pediátrica estable de linaclotida.

- 30 En algunas realizaciones, se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno gastrointestinal que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 En el presente documento se proporcionan formulaciones estables de linaclotida (SEQ ID NO: 1). Además, se describen procedimientos de uso de las formulaciones para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable ("IBS") (por ejemplo, IBS con estreñimiento predominante) y/o estreñimiento (por ejemplo, estreñimiento crónico), y procesos para fabricar las composiciones.

- 40 Se ha encontrado que la estabilidad de linaclotida dentro de formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, cápsulas y comprimidos) se puede mejorar mediante la combinación de linaclotida con concentraciones específicas o relaciones molares de un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una amina seleccionada entre histidina, meglumina o combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la estabilidad puede mejorarse mediante la combinación de linaclotida con concentraciones específicas o relaciones molares de un polímero, catión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una amina seleccionada entre histidina, meglumina o combinación
- 45 de las mismas. Se ha encontrado, en algunas realizaciones, que la combinación de estos componentes con linaclotida provoca un aumento o mejora sinérgica en la estabilidad de linaclotida dentro de la composición, por ejemplo, en comparación con composiciones similares que no contienen el catión y/o una amina estéricamente impedida y/o las mismas concentraciones de estos componentes.

- 50 La composición farmacéutica puede incluir cualquier cantidad eficaz de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 400  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 350  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 250  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a
- 55 200  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 150  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 100  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 80  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 60  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas
- 60 realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 50  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 40  $\mu\text{g}$  de linaclotida. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 30  $\mu\text{g}$  de linaclotida.

- 65 En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$  de linaclotida (por ejemplo, de 0,01  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , de 0,1  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , de 1  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , de 5  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , de 10  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , de 25  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$ , o de 50  $\mu\text{g}$  a

300 µg de linaclotida). En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,001 µg a 200 µg de linaclotida (por ejemplo, de 0,01 µg a 200 µg, de 0,1 µg a 200 µg, de 1 µg a 200 µg, de 5 µg a 200 µg, de 10 µg a 200 µg, de 25 µg a 200 µg, o de 50 µg a 200 µg de linaclotida). En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,001 µg a 125 µg de linaclotida (por ejemplo, de 0,01 µg a 125 µg, de 0,1 µg a 125 µg, de 1 µg a 125 µg, de 5 µg a 125 µg, de 10 µg a 125 µg, de 25 µg a 125 µg, o de 50 µg a 125 µg de linaclotida). En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,01 µg a 100 µg de linaclotida (por ejemplo, de 0,1 µg a 100 µg, de 1 µg a 100 µg, de 5 µg a 100 µg, de 10 µg a 100 µg, de 25 µg a 100 µg, o de 50 µg a 100 µg de linaclotida). En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,01 µg a 75 µg de linaclotida (por ejemplo, de 0,1 µg a 75 µg, de 1 µg a 75 µg, de 5 µg a 75 µg, de 10 µg a 75 µg, de 25 µg a 75 µg, o de 50 µg a 75 µg de linaclotida). En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,01 µg a 50 µg de linaclotida (por ejemplo, de 0,1 µg a 50 µg, de 1 µg a 50 µg, de 5 µg a 50 µg, de 10 µg a 50 µg, o de 20 µg a 50 µg de linaclotida).

En algunas realizaciones, la composición comprende 0,001 µg, 0,005 µg, 0,01 µg, 0,05 µg, 0,1 µg, 0,15 µg, 0,25 µg, 0,5 µg, 0,75 µg, 1 µg, 2,5 µg, 5 µg, 7,5 µg, 10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 125 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 o 1 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 75 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 133 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 150 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 266 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 300 µg de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición comprende 600 µg de linaclotida.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, perla o gránulo) comprende de 0,00001 a 5% en peso de linaclotida, por ejemplo, de 0,00001 a 3% en peso, de 0,00001 a 1% en peso, de 0,0001 a 0,5% en peso, de 0,0001 a 0,3% en peso, de 0,0001 a 0,1% en peso, de 0,0001 a 0,07% en peso, de 0,0005 a 0,05% en peso, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, o aproximadamente 0,012% en peso de linaclotida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende también meglumina, histidina o una combinación o mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una amina seleccionada entre meglumina o una mezcla de meglumina e histidina. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e histidina, en el que la composición tiene una relación molar de catión:histidina de menos de 2:1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende meglumina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende histidina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende meglumina e histidina.

La composición farmacéutica puede comprender cualquier cantidad estabilizante de meglumina, histidina o mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 1:100. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 90:1 y 2:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 80:1 y 5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 70:1 y 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 60:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 50:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 40:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 25:1.

En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 50:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 100:1 y 70:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 20:1. En

algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 25:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida de al menos 40:1.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula, comprimido, perla o gránulo) comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) (por ejemplo, una amina, tal como histidina o meglumina) con respecto a linaclotida entre 200:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 175:1 y 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 160:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 125:1 y 75:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 120:1 y 80:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de meglumina, histidina (o mezcla de las mismas) con respecto a linaclotida entre 110:1 y 90:1.

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla) comprende de 0,00001 a 1% en peso de histidina. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,0001 a 0,5% en peso de histidina. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,0001 a 0,3% en peso de histidina (por ejemplo, de 0,0001 a 0,1% en peso, de 0,001 a 0,07% en peso, de 0,005 a 0,05% en peso, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, de 0,008 a 0,012% en peso, o incluso aproximadamente 0,01% en peso de histidina).

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende de 0,00001 a 1% en peso de meglumina. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,0001 a 0,5% en peso de meglumina. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,0001 a 0,3% en peso de meglumina (por ejemplo, de 0,0001 a 0,1% en peso, de 0,001 a 0,07% en peso, de 0,005 a 0,05% en peso, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, de 0,008 a 0,012% en peso, o incluso aproximadamente 0,01% en peso de meglumina).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende melamina, gelatina, glicina, glicina-leucina, albúmina o asparagina en lugar de, en combinación con, el componente meglumina, histidina (o mezcla de las mismas). La melamina, gelatina, glicina, glicina-leucina, albúmina o asparagina pueden incluirse en la composición en cualquier cantidad deseada, tal como a la misma concentración o en las mismas relaciones molares descritas en el presente documento con respecto al componente meglumina e histidina.

La composición farmacéutica puede comprender cualquier catión o cationes adecuados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los cationes adecuados incluyen, por ejemplo, metal o cationes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión metálico seleccionado entre calcio, potasio, magnesio, zinc, aluminio, hierro, estaño, manganeso, cromo, cobalto, níquel, bario, sodio, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión metálico seleccionado entre calcio, potasio, magnesio, zinc, aluminio, manganeso, cromo, cobalto, níquel, bario, sodio, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión metálico seleccionado entre aluminio, calcio, potasio, sodio, magnesio, manganeso, zinc, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión metálico seleccionado entre calcio, magnesio, manganeso, zinc, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión metálico divalente seleccionado entre  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende  $\text{Mg}^{2+}$ . En algunas realizaciones, la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$ . En algunas realizaciones, la composición comprende  $\text{Zn}^{2+}$ . En algunas realizaciones, la composición comprende aluminio.

El catión se puede añadir a la composición en cualquier forma adecuada, por ejemplo cualquier sal farmacéuticamente aceptable con cualquier contraión adecuado. Las sales metálicas adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, cloruro de magnesio, acetato de magnesio, acetato de zinc, cloruro de zinc, cloruro de aluminio o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende cloruro de calcio, cloruro de magnesio, acetato de zinc, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende cloruro de calcio. En algunas realizaciones, la composición comprende cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, la composición comprende acetato de zinc.

Los cationes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, hidróxido de amonio, D-arginina, L-arginina, t-butilamina, hidrato de acetato de calcio, carbonato de calcio, DL-malato de calcio, hidróxido de calcio, colina, etanolamina, etilendiamina, glicina, L-histidina, L-lisina, hidróxido de magnesio, N-metil-D-glucamina, clorhidrato de L-ornitina,

hidróxido de potasio, clorhidrato de procaína, L-prolina, piridoxina, L-serina, hidróxido de sodio, DL-triptófano, trometamina, L-tirosina, L-valina, carnitina, taurina, malato de creatina, arginina alfa ceto glutarato, ornitina alfa ceto glutarato, acetato de espermina, cloruro de espermidina, o combinaciones o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el catión orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en N-metil D-glucamina, colina, arginina, lisina, procaína, trometamina (TRIS), espermina, N-metil-morfolina, glucosamina, N,N-bis-2-hidroxietil glicina, diazabicycloundeceno, creatina, arginina etil éster, amantadina, rimantadina, ornitina, taurina, citrulina, o una combinación o mezcla de los mismos.

La composición farmacéutica puede comprender cualquier cantidad estabilizadora de un catión. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 200:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 175:1 y 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 160:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 125:1 y 75:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 120:1 y 80:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de cationes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) con respecto a linaclotida entre 110:1 y 90:1.

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende de 0,0001 a 2% en peso de  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,0005 a 1,5% en peso de  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende de 0,001 a 1% en peso (por ejemplo, de 0,01 a 0,75% en peso, de 0,05 a 0,5% en peso, de 0,05 a 0,3% en peso, de 0,05 a 0,2% en peso, de 0,07 a 0,15% en peso, o incluso aproximadamente 0,1% en peso) de  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 1:100. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 90:1 y 2:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 80:1 y 5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 70:1 y 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 60:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 50:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 40:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 25:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 40:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 50:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 60:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida entre 100:1 y 70:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 10:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 20:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 25:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 30:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 40:1. En algunas realizaciones, la composición comprende una relación molar de catión a linaclotida de al menos 60:1.

La composición farmacéutica puede comprender cualquier polímero adecuado. Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polivinil pirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metilcelulosa, polímeros de metacrilato, ciclodextrina, dextrina, dextrano, ácido poliacrílico, quitosano, goma guar, goma de xantano, óxido de polietileno (por ejemplo, óxido de polietileno y polipropileno), poli(vinilsulfonato de sodio), polietilenglicol, poli(arginina), poli carbofilo, copolímero de polivinil pirrolidona y acetato de vinilo, un poloxámero (por ejemplo, productos Pluronic® disponibles de BASF), alginato, trehalosa, sacarosa, inulina, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un polímero seleccionado de PVP, PVA, polímeros de metacrilato, ciclodextrina, dextrano, ácido poliacrílico, quitosano, goma guar, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(arginina), poli carbofilo, copolímero de polivinil pirrolidona y acetato de vinilo, un poloxámero, o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende PVP, PVA, óxido de polietileno, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende PVP, PVA, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende PVP. En algunas realizaciones, la composición comprende PVA.

65

La composición puede contener cualquier cantidad adecuada de un polímero. En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende de 0,1 a 10% en peso de un polímero (por ejemplo, PVA o PVP). En algunas realizaciones, la composición comprende de 1 a 5% en peso de un componente de polímero. En algunas realizaciones, la composición comprende de 2 a 5% en peso (por ejemplo, de 3 a 5% en peso, de 3,5 a 5 4,5% en peso, o aproximadamente 4% en peso) de un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende PVP y una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado de meglumina, histidina o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la composición comprende PVP y una cantidad estabilizante de histidina. En algunas realizaciones, la composición 10 comprende PVP y una cantidad estabilizante de meglumina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende PVA y un aminoácido seleccionado de meglumina, histidina o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la composición comprende PVA y la histidina. En algunas realizaciones, la composición comprende PVA y meglumina.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado entre histidina, meglumina y combinaciones de las mismas; y una cantidad estabilizante de un catión (por ejemplo, un catión metálico, por ejemplo, un catión metálico divalente seleccionado entre  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  o una sal de los mismos o una combinación o mezcla de los mismos). En algunas realizaciones, la composición 20 comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido seleccionado entre histidina, meglumina y combinaciones de las mismas; y una cantidad estabilizante de un catión metálico divalente seleccionado entre  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  o una sal de los mismos o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende una cantidad estabilizante de histidina, meglumina o una mezcla de las mismas; y un catión metálico divalente seleccionado entre  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  o una sal de los mismos o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas 25 realizaciones, la composición comprende una cantidad estabilizante de meglumina y una cantidad estabilizante de  $Ca^{2+}$  o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende una cantidad estabilizante de histidina y una cantidad estabilizante de  $Ca^{2+}$  o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre 2:1 y 1:2. En algunas 30 realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre 1,75:1 y 1:1,75. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre 1,5:1 y 1:1,5. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido 35 (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre 1,25:1 y 1:1,25. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre 1,1:1 y 1:1,1.

40 En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ : meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 4:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un 45 aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 3:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 2:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 1,75:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y aminoácido (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 1,5:1. En algunas realizaciones, la composición comprende un catión y un aminoácido 50 (por ejemplo, meglumina, histidina o mezcla de las mismas) en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) de menos de 1,25:1.

En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende un catión (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ ) y un aminoácido seleccionado entre meglumina, histidina o mezcla de las mismas en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre aproximadamente 1,5:1 y 0,5:1. En algunas realizaciones 60 preferidas, la composición comprende un catión (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ ) y un aminoácido seleccionado entre meglumina, histidina o mezcla de las mismas en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ : meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre aproximadamente 1,4:1 y 0,6:1. En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende un catión (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ ) y un aminoácido seleccionado entre meglumina, histidina o mezcla de las mismas en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ :meglumina o  $Ca^{2+}$ :histidina) entre aproximadamente 65 1,3:1 y 0,7:1. En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende un catión (por ejemplo,  $Ca^{2+}$ ) y un aminoácido seleccionado entre meglumina, histidina o mezcla de las mismas en una relación molar de

catión:aminoácido (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$ :meeglumina o  $\text{Ca}^{2+}$ :histidina) entre aproximadamente 1,2:1 y 0,8:1. En algunas realizaciones preferidas, la composición comprende un catión (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$ ) y un aminoácido seleccionado entre meeglumina, histidina o mezcla de las mismas en una relación molar de catión:aminoácido (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$ :meeglumina o  $\text{Ca}^{2+}$ :histidina) entre aproximadamente 1,1:1 y 0,9:1.

5

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende (i) un polímero (por ejemplo, PVP o PVA), (ii) una cantidad estabilizante de meeglumina, histidina o una combinación de las mismas, y (iii) una cantidad estabilizante de un catión (por ejemplo, un catión metálico divalente, por ejemplo,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación o mezcla de los mismos). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende (i) un polímero (por ejemplo, PVP y/o PVA), (ii) histidina o meeglumina, y (iii)  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  o una sal del mismo o una combinación o mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende una cantidad estabilizante de PVA y cantidades estabilizantes de meeglumina, y un catión metálico.

10

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, perla o gránulo) comprende linaclotida (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, por ejemplo, entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ , entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ , o entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida), histidina en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1 (por ejemplo, entre 125:1 y 75:1, entre 120:1 y 80:1, entre 110:1 y 90:1 o una relación molar de histidina con respecto a linaclotida de aproximadamente 100:1),  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1 (por ejemplo, entre 125:1 y 75:1, entre 120:1 y 80:1, entre 110:1 y 90:1 o una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo con respecto a linaclotida de aproximadamente 100:1) y opcionalmente un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

15

20

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, perla o gránulo) comprende linaclotida (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, por ejemplo, entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ , entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ , o entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida), meeglumina en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1 (por ejemplo, entre 125:1 y 75:1, entre 120:1 y 80:1, entre 110:1 y 90:1 o incluso una relación molar de meeglumina con respecto a linaclotida de aproximadamente 100:1),  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1 (por ejemplo, entre 125:1 y 75:1, entre 120:1 y 80:1, entre 110:1 y 90:1 o una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo con respecto a linaclotida de aproximadamente 100:1) y opcionalmente un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

25

30

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende linaclotida (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, por ejemplo, entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ , entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ , o entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida), un aminoácido (por ejemplo, meeglumina o histidina) en una concentración de 0,005 a 0,05% en peso (por ejemplo, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, de 0,008 a 0,012% en peso, o incluso aproximadamente 0,01% en peso), un catión metálico (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo) en una concentración de 0,01 a 0,75% en peso (por ejemplo, de 0,05 a 0,5% en peso, de 0,05 a 0,3% en peso, de 0,05 a 0,2% en peso, de 0,07 a 0,15% en peso, o incluso aproximadamente 0,1% en peso) y, opcionalmente, un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

35

40

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende linaclotida (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, por ejemplo, entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ , entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ , o entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida), meeglumina en una concentración de 0,005 a 0,05% en peso (por ejemplo, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, de 0,008 a 0,012% en peso, o incluso aproximadamente 0,01% en peso),  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo en una concentración de 0,01 a 0,75% en peso (por ejemplo, de 0,05 a 0,5% en peso, de 0,05 a 0,3% en peso, de 0,05 a 0,2% en peso, de 0,07 a 0,15% en peso, o incluso aproximadamente 0,1% en peso) y, opcionalmente, un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

45

En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, perla o gránulo) comprende linaclotida (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, por ejemplo, entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$ , entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ , o entre 0,01  $\mu\text{g}$  y 125  $\mu\text{g}$  de linaclotida), histidina en una concentración de 0,005 a 0,05% en peso (por ejemplo, de 0,005 a 0,04% en peso, de 0,008 a 0,03% en peso, de 0,008 a 0,02% en peso, de 0,008 a 0,015% en peso, de 0,008 a 0,012% en peso, o incluso aproximadamente 0,01% en peso),  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo en una concentración de 0,01 a 0,75% en peso (por ejemplo, de 0,05 a 0,5% en peso, de 0,05 a 0,3% en peso, de 0,05 a 0,2% en peso, de 0,07 a 0,15% en peso, o incluso aproximadamente 0,1% en peso) y, opcionalmente, un polímero (por ejemplo, PVA o PVP).

50

55

La composición farmacéutica también puede comprender uno o más agentes de relleno. Los agentes de relleno adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, carbonato de calcio, sulfato de calcio, hidroxilpropilmetilcelulosa, fructosa, metil celulosa, dextratos, dextrona, dextrano, lactitol, maltosa, sacarosa, sorbitol, isomalt, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, manitol, gelatina, trehalosa, eritritol, maltitol, lactosa, glucosa, o una combinación de los mismos, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de carga es isomalt. En algunas realizaciones, el agente de carga es gelatina. En algunas realizaciones, el agente de

carga es manitol. En algunas realizaciones, el agente de carga es almidón pregelatinizado. En algunas realizaciones, el agente de carga es celulosa microcristalina.

La composición farmacéutica puede comprender cualquier concentración adecuada de agente de carga. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más agentes de carga en una concentración de 0,1-99% en peso con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 1-95% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 10-90% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 20-90% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 25-85% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 30-80% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 40-70% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 10-60% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de 20-50% en peso de agente o agentes de carga con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más de agentes de carga en una concentración de al menos 20% en peso, por ejemplo, al menos 40% en peso, al menos 60% en peso, al menos 70% en peso, al menos 80% en peso, o al menos 90% en peso, con respecto al peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, la composición de disgregación oral) puede comprender uno o más plastificantes. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, glicerol, monoacetina, diacetina, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, titrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de trietil acetilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, sorbitol o combinaciones de los mismos. En realizaciones de ejemplo, la concentración del plastificante en la formulación puede ser de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso, o incluso de 0,1 a aproximadamente 4% en peso.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una composición de disgregación oral y comprende un agente formador de película, un polímero soluble en agua, una combinación de dos o más polímeros solubles en agua o una combinación de un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua o escasamente soluble en agua. Los polímeros solubles en agua que pueden usarse en las formulaciones de disolución oral de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, polímeros sintéticos, poliácridatos y gomas naturales. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua usados en las formulaciones de disolución oral de la presente descripción pueden incluir, pero no se limitan a, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, amilosa, dextrano, caseína, pululano, gelatina, pectina, agar, carragenina, goma de xantano, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma árabe, polietilenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ciclodextrina, polímeros de carboxivinilo, alginato de sodio, ácido poliacrílico, metacrilato de metilo o mezclas de los mismos. En realizaciones de ejemplo, la concentración del polímero soluble en agua en la formulación puede ser de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% (en peso), preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% (en peso).

Un experto en la técnica, con la ventaja de esta descripción, comprenderá que pueden incluirse otros componentes para mejorar una o más propiedades de las composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir uno o más disgregantes, lubricantes, aditivos anti-apelmazamiento, agentes anti-microbianos, agentes antiespumantes, emulsionantes, agentes tensioactivos, agentes tamponantes y/o agentes colorantes.

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

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar,

gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, WR Grace Co., Baltimore, MD EE.UU.), un aerosol coagulado de sílice sintética (Evonik Degussa Co., de Plano, TX EE.UU.), un dióxido de silicio pirógeno (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA EE.UU.), y mezclas de los mismos.

- 5 Los aditivos antiapelmazantes adecuados incluyen, por ejemplo, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 5% en peso de un aditivo antiapelmazante (por ejemplo, talco). En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 2% en peso de un aditivo antiapelmazante (por ejemplo, talco). En algunas realizaciones, la
- 10 composición comprende de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1% en peso de un aditivo antiapelmazante (por ejemplo, talco). En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 0,75% en peso (por ejemplo, aproximadamente 0,5% en peso) de un aditivo antiapelmazante (por ejemplo, talco).
- 15 Los aditivos antimicrobianos adecuados que se pueden utilizar, por ejemplo, como conservante para las composiciones de linaclotida, incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, cresol, clorobutanol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, alcohol feniletílico, fenoxietanol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal,
- 20 timo y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, la composición de disgregación oral) puede comprender un agente enmascarador del sabor. En general, cualquier agente aromatizante natural o sintético o agente edulcorante conocido en la técnica se puede usar en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción. Por ejemplo, los agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites

25 esenciales, extractos solubles en agua, azúcar, monosacáridos, oligosacáridos, aldosa, cetosa, dextrosa, maltosa, lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, manitol xilitol, D-sorbitol, eritritol, pentitol, hexitol, malitol, acesulfamo de potasio, talin, glicirizina, sucralosa, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sodio, aromatizantes aldehído de formiato de eugenilo y combinaciones de los mismos.

30 Los aromatizantes de aldehído a modo de ejemplo que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, acetaldehído (manzana); benzaldehído (cereza, almendra); aldehído cinámico (canela); citral, es decir, alfa citral (limón, lima); neral, es decir, beta citral (limón, lima); decanal (naranja, limón); etil vainillina (vainilla, crema); heliotropina, es decir, piperonal (vainilla, crema); vainillina (vainilla, crema); alfa amil cinamalaldehído (sabores afrutados

35 picantes); butiraldehído (mantequilla, queso); valeraldehído (mantequilla, queso); citronelal (modifica, muchos tipos); decanal (frutas cítricas); aldehído C-8 (frutas cítricas); aldehído C-9 (frutas cítricas); aldehído C-12 (frutas cítricas); 2-etil butiraldehído (frutas de baya); hexenal, es decir, trans-2 (frutas de baya); lolil aldehído (cereza, almendra); veratraldehído (vainilla); 2,6-dimetil-5-heptenal, es decir, melonal (melón); 2-6-dimetiloctanal (fruta verde); y 2-dodecenal (cítricos, mandarina). En algunas realizaciones, los agentes de enmascaramiento del sabor

40 pueden incluir una combinación de acesulfamo de potasio y sabores. Un experto en la técnica con la ventaja de la presente descripción entenderá que otros ingredientes e ingredientes adicionales pueden incluirse en la composición farmacéutica de la presente descripción, por ejemplo, un potenciador de la permeación polimérico formador de matriz, sustancia para impartir propiedades mucoadhesivas, u otras sustancias auxiliares.

45 La composición también puede comprender cualquier portador o medio farmacéuticamente aceptable adecuado. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes, dispersantes, agentes tamponantes del pH, recubrimientos, agentes promotores de la absorción, agentes de liberación controlada, y uno o más excipientes inertes (por ejemplo, agentes de relleno, almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes), o similares. Además, las composiciones

50 pueden contener cualquier componentes, aditivos y/o especie adicional deseada, por ejemplo, aditivos activos de superficie, aditivos dispersantes, humectantes, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tampón, disgregantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, y similares. En algunas realizaciones, la composición comprende una o más especies de iones que interactúan con linaclotida.

55 La composición también puede comprender cualquier agente tamponador del pH adecuado. En algunas realizaciones, el agente tamponador de pH está presente en la composición en una cantidad suficiente para alcanzar el punto isoeléctrico de linaclotida. En este sentido, la composición puede tener cualquier pH deseado. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de 2 a 5 (por ejemplo, un pH de 2 a 4,5, un pH de 2,4 o 4, un pH de 2,5 a 4, un pH de 2,5 a 3,5, un pH de 2,5 a 3, o incluso un pH de 3).

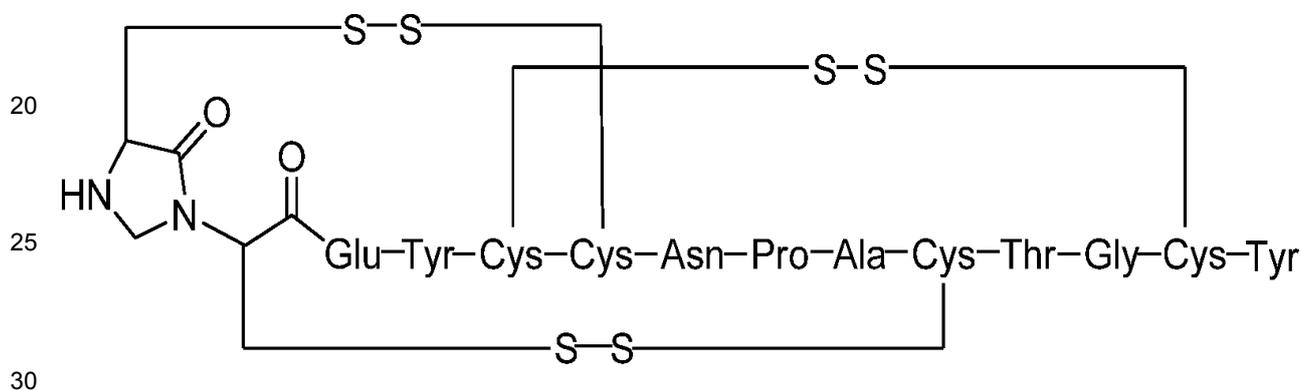
60 En algunas realizaciones, la composición comprende linaclotida y un producto de hidrólisis, por ejemplo, un producto de hidrólisis que comprende o tiene una estructura de:

65



realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2,5% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2,5% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2,5% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1,5% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1,5% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1% en peso del producto de formaldehído imina. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1% en peso del producto de formaldehído imina.

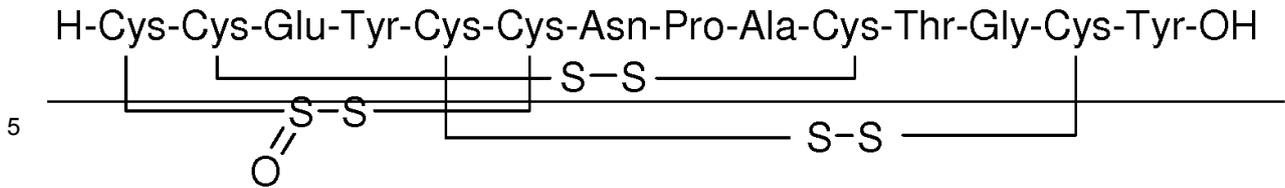
En algunas realizaciones, la composición comprende linaclotida y un péptido modificado con la adición de metileno en el grupo  $\alpha$ -amina de la Cys<sub>1</sub> N-terminal que reticula con el grupo amina de Cys<sub>2</sub> para formar una imidazolidinona de 5 elementos en extremo N-terminal del péptido ("producto Cys<sub>1</sub>-IMD") que comprende o que tiene una estructura de:



La composición puede contener cualquier concentración deseada del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 10% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 7% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 6 % en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 4% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 3% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 2% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de 1% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,01 y 10% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 7% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 4% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 4% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 4% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 3% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 3% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 3% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2,5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2,5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2,5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1,5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1,5% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1% en peso del producto Cys<sub>1</sub>-IMD.

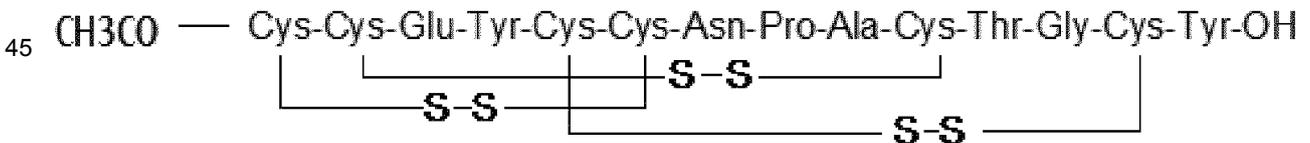
En algunas realizaciones, la composición comprende linaclotida y un producto de oxidación, por ejemplo, un producto de oxidación que comprende o que tiene una estructura de:

65



Alternativamente, o adicionalmente, la composición comprende linaclotida y un producto de oxidación que tiene la estructura representada, pero en la que la oxidación se produce en uno cualquiera o más de los seis azufres cisteinilos representados. La composición puede contener cualquier concentración deseada del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 7% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 6% del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 4% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 3% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 2% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 1% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,01 y 10% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 7% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 4% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 4% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 4% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 3% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 3% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2,5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2,5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2,5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 2% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 2% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 1 y 2% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1,5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1,5% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 1% en peso del producto de oxidación. En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,5 y 1% en peso del producto de oxidación.

En algunas realizaciones, la composición comprende linaclotida y un producto de acetilación, por ejemplo, un producto de acetilación que comprende o tiene una estructura de:



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





- La composición farmacéutica se puede utilizar para tratar enfermedades, trastornos y afecciones que son sensibles al tratamiento con agonistas del receptor de GC-C. Por ejemplo, la composición se puede utilizar para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero no limitado a, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, dispepsia (incluyendo dispepsia funcional o dispepsia no ulcerosa),
- 5 trastornos de motilidad gastrointestinal, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, pirosis funcional, gastroparesia, pseudo-obstrucción intestinal crónica (o pseudo-obstrucción de colon) y trastornos y afecciones asociados con el estreñimiento, por ejemplo, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides, estreñimiento postquirúrgico (íleo postoperatorio), estreñimiento asociado con trastornos neuropáticos o una
- 10 combinación de los síntomas de los mismos (tales como una combinación de síndrome del intestino irritable y estreñimiento crónico) o la inflamación o el dolor asociado con los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente (por ejemplo, mamífero o ser humano) diagnosticado con uno o más trastornos o afecciones gastrointestinales, en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de la composición al paciente.
- 15 En otra realización, se proporciona un procedimiento para aumentar la motilidad intestinal en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición al paciente. La motilidad intestinal implica disensiones coordinadas espontáneas y contracciones del estómago, intestinos, colon y recto para mover los alimentos a través del tracto gastrointestinal durante el proceso digestivo.
- 20 En algunas realizaciones, los procedimientos pueden comprender la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un paciente en necesidad del mismo.
- Una cantidad eficaz de una composición que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma requerida para lograr los resultados deseados (tales como tratamiento deseado y/o alivio de los síntomas) de un sujeto depende de varios factores entendidos, tales como la identidad y la gravedad del trastorno a tratar, así como la edad, peso, etc., del paciente a tratar.
- 25 Un sujeto o paciente en el que la administración de la composición farmacéutica es un régimen terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o cribado o experimento de la actividad. De este modo, como puede entenderse fácilmente por un experto en la técnica, los procedimientos, compuestos y composiciones descritos en el presente documento son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluyen, pero de ninguna manera se limita a, seres humanos, roedores y no
- 30 roedores, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, pero no limitados a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (ya sea en la naturaleza o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares, tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., por ejemplo, para uso médico veterinario.
- 35 En algunas realizaciones, el intervalo de dosis eficaz de linaclotida para seres humanos adultos es de 25  $\mu\text{g}$  a 6  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de 25  $\mu\text{g}$  a 2  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis para seres humanos adultos es de 50  $\mu\text{g}$  a 1  $\mu\text{g}$  por día por vía oral (por ejemplo, 50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ , 150  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$ , 350  $\mu\text{g}$ , 400  $\mu\text{g}$ , 450  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$ , 550  $\mu\text{g}$ , 600  $\mu\text{g}$ , 650  $\mu\text{g}$ , 700  $\mu\text{g}$ , 750  $\mu\text{g}$ , 800  $\mu\text{g}$ , 850  $\mu\text{g}$ , 900  $\mu\text{g}$ , 950  $\mu\text{g}$  o 1 mg). En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de 100
- 40  $\mu\text{g}$  a 600  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ , 150  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$ , 400  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$  o 600  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 50  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 100  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 150  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 200
- 45  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 300  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 400  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 500  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral. En algunas realizaciones, la dosis es de 600  $\mu\text{g}$  de linaclotida por día por vía oral.
- 50 En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,05  $\mu\text{g}$  a 2 mg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,05  $\mu\text{g}$  a 100  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 90  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 50  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 25
- 55  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 10  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 5  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 1  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  a 0,5  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,1  $\mu\text{g}$  por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,15  $\mu\text{g}$

por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,25 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 0,5 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 3,5 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 15 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 45 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 60 µg por día por vía oral. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis pediátrica eficaz de linaclotida es de 90 µg por día por vía oral.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria y la dosis diaria son equivalentes. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria se administra con comida en cualquier momento del día, sin alimentos en cualquier momento del día, con la comida después de un ayuno durante la noche (por ejemplo, con el desayuno). En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas realizaciones, una, dos o tres formas de dosificación unitarias contendrán la dosis oral diaria de linaclotida. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una serie de factores, incluyendo la edad y el sexo del paciente, el trastorno preciso a tratar y su gravedad.

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

En algunas realizaciones, las composiciones se administran directamente a un paciente, por ejemplo, en forma de una cápsula, comprimido o composición de disgregación oral (por ejemplo, comprimido o película de disgregación oral). En algunas realizaciones, las composiciones se disuelven, se disgregan y/o mezclan en o dentro del alimento o bebida antes de la administración a los pacientes (por ejemplo, de edad avanzada o pacientes pediátricos). En algunas realizaciones, la composición se disuelve o se disgrega en un líquido, solución, o fluido que contiene opcionalmente un agente o agentes estabilizantes, un conservante o conservantes, un edulcorante o edulcorantes, o similares, etc. antes de la administración a un paciente (por ejemplo, personas mayores o paciente pediátrico).

En algunas realizaciones, la composición es una composición de dosis múltiples, es decir, que contiene dos, tres, cinco, siete, diez, quince, veinte, veinticinco, treinta, cuarenta, cincuenta, sesenta, setenta, ochenta, noventa o más dosis diarias de linaclotida. En algunas realizaciones, uno o más comprimidos o películas de disgregación oral que contienen 3,5 µg de linaclotida se disuelven o se disgregan dentro de un líquido, solución o fluido para proporcionar una composición que contiene un suministro de cinco días de 0,5 µg de dosis de linaclotida de la composición ("una composición de cinco dosis"). En algunas realizaciones, uno o más comprimidos o películas de disgregación oral que contienen 15 µg de linaclotida se disuelven o se disgregan dentro de un líquido, solución o fluido para proporcionar una composición que contiene un suministro de treinta días de 0,5 µg de dosis de linaclotida de la composición ("una composición de treinta dosis"). En algunas realizaciones, uno o más comprimidos o películas de disgregación oral que contienen 45 µg de linaclotida se disuelven o se disgregan dentro de un líquido, solución o fluido para proporcionar una composición que contiene un suministro de noventa días de 0,5 µg de dosis de linaclotida de la composición ("una composición de noventa dosis"). En algunas realizaciones, uno o más comprimidos o películas de disgregación oral que contienen 60 µg de linaclotida se disuelven o se disgregan dentro de un líquido, solución o fluido para proporcionar una composición que contiene un suministro de 120 días de 0,5 µg de dosis de linaclotida de la composición ("una composición de 120 dosis"). En algunas realizaciones, uno o más comprimidos o películas de disgregación oral que contienen 90 µg de linaclotida se disuelven o se disgregan dentro de un líquido, solución o fluido para proporcionar una composición que contiene un suministro de 180 días de 0,5 µg de dosis de linaclotida de la composición ("una composición de 180 dosis").

En otras realizaciones, las composiciones se administran como parte de una terapia de combinación. Por ejemplo, una composición puede ser utilizada en combinación con otros fármacos o terapias que se usan en el tratamiento, prevención, supresión, y/o mejora de las enfermedades o afecciones para los que los compuestos de la descripción son útiles. La linaclotida puede ser coadministrada o co-formulada con otros medicamentos. En una realización, la composición de linaclotida puede ser coadministrada con otros medicamentos utilizados para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero no limitado a, agentes supresores de ácidos, tales como agonistas del receptor de histamina-2 (H2A) y/o inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Dicho otro fármaco o fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usada por tanto, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la descripción. Cuando se usa un compuesto de la presente descripción contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se puede emplear una forma de dosificación unitaria farmacéutica que contiene dichos otros fármacos, además del compuesto de la descripción. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros componentes activos, además de un compuesto de la descripción.

Se pueden utilizar varios procedimientos para evaluar la bioactividad de la composición de linaclotida, incluyendo, pero no limitados a, inmunoensayos (por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas),

- radioinmunoensayos, ensayos inmunoradiométricos, electroforesis en gel (por ejemplo, SDS-PAGE), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y/o la electroforesis capilar de alto rendimiento (HPCE). En algunas realizaciones, la bioactividad de la composición se evalúa mediante un procedimiento que comprende fijar la linaclotida, incubar la linaclotida con guanilato ciclasa C (GCC), incubar linaclotida unida a GCC con anticuerpos contra GCC, incubar linaclotida unida al anticuerpo de GCC con anticuerpos marcados con fluorescencia contra anticuerpos GCC, y detectar la linaclotida unida a los anticuerpos de GCC mediante la medición de la intensidad de fluorescencia usando un lector de placas. La concentración de fármaco se puede calcular en base a la lectura de la fluorescencia de la solución.
- 10 Por ejemplo, la bioactividad de las composiciones de linaclotida puede evaluarse y cuantificarse usando el procedimiento siguiente, aunque hay otros procedimientos disponibles. La composición se añade a un matraz aforado que contiene 60 ml de tampón de fosfato que tiene un pH de 4,5, y el matraz se agita durante 60 minutos. Se extraen a continuación 0,2 ml del sobrenadante, y se añaden en uno o más pocillos de una placa de 96 pocillos que se recubre con GCC. La placa se sella y se incuba a 37 °C durante 2 h. Al final de la incubación, la muestra se extrae y se lava la placa con solución salina tamponada con fosfato (PBS). La linaclotida unida se incuba a continuación durante 1 hora, a temperatura ambiente, con GCC (tal como está disponible de Sigma-Aldrich Inc.) marcada con isocianato de fluoresceína (FITC) en tampón de bloqueo. Después de la incubación, el pocillo se lava con PBS. Se detecta la intensidad de fluorescencia del producto final, por ejemplo, mediante el uso de un lector de placas. La concentración de linaclotida se calcula entonces sobre la base de la lectura de la fluorescencia de la solución.

#### Definiciones

- La linaclotida es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos Cys<sub>1</sub> Cys<sub>2</sub> Glu<sub>3</sub> Tyr<sub>4</sub> Cys<sub>5</sub> Cys<sub>6</sub> Asn<sub>7</sub> Pro<sub>8</sub> Ala<sub>9</sub> Cys<sub>10</sub> Thr<sub>11</sub> Gly<sub>12</sub> Cys<sub>13</sub> Tyr<sub>14</sub>. La linaclotida puede existir en forma libre o en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "entrada en un entorno de uso" significa el contacto de la composición con la saliva del paciente al que se administra, o con un fluido que pretende similar la saliva, por ejemplo, que tiene un pH mayor que 5, o con una solución tampón de fosfato que tiene un pH de 4,5 y se mantiene a 37 ± 1 °C.

- El término "liberado de", cuando se refiere a la liberación de linaclotida de la composición, a menos que se indique lo contrario, se utiliza en el presente documento para significar que la linaclotida ya no permanece en una forma de composición.

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "agente estabilizante" se refiere a un componente de polímero, una amina primaria estéricamente impedida (por ejemplo, aminoácido), o catión (por ejemplo, catión metálico) de la composición que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Por ejemplo, un agente estabilizante polimérico es un polímero que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Del mismo modo, un agente de amina primaria impedida estéricamente es una amina primaria impedida estéricamente que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante. Por otra parte, un agente estabilizante catiónico es un catión que se incluye en la composición en una cantidad estabilizante.

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "cantidad estabilizante" se refiere a una concentración, dentro de la composición, de un componente de polímero, amina primaria impedida estéricamente (por ejemplo, aminoácido), o catión metálico, en la que el componente incrementa la estabilidad de linaclotida en la composición, en comparación con una composición similar que no contiene una cantidad estabilizante del mismo componente.

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, una "composición farmacéutica de dosis baja" es una composición farmacéutica que comprende menos de 125 µg de linaclotida, por ejemplo, menos de 110 µg, menos de 100 µg, menos de 80 µg, menos de 70 µg, menos de 60 µg, o incluso menos de 50 µg de linaclotida (por ejemplo, entre 0,001 µg y 125 µg, entre 0,001 µg y 100 µg, entre 0,001 µg y 80 µg, o entre 0,001 µg y 50 µg de linaclotida).

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente todo/a" significa al menos aproximadamente 90%, por ejemplo, al menos aproximadamente 95% o incluso al menos aproximadamente 99%.

- Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "aislado y purificado" significa al menos el 95 por ciento de pureza (por ejemplo, al menos 96% de pureza, al menos 97% de pureza, al menos 98% de pureza, o incluso al menos 99% de pureza), según se mide, por ejemplo, mediante pureza cromatográfica usando HPLC.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar un tratamiento (tal como se define a continuación). La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, sexo, peso, condición física y respuesta del mamífero a tratar. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de linaclotida, o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad eficaz para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides y/o dispepsia.

5

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "farmacéuticamente aceptable" significa compatible biológicamente o farmacológicamente para usar in vivo en animales o humanos, y preferiblemente significa, aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en los Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

10

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "tratar", en todas sus formas verbales, se usa aquí para significar aliviar, mitigar, prevenir y/o gestionar al menos un síntoma de un trastorno en un sujeto, incluyendo el trastorno, por ejemplo, un trastorno gastrointestinal, tal como, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opiáceos, dispepsia, o una combinación de los síntomas de los mismos. En el sentido de la presente descripción, el término "tratar" también indica detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad. El término "tratamiento" significa el acto de "tratar", tal como se ha definido anteriormente.

15

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "aditivos" se refiere a un aditivo farmacéuticamente aceptable. Los aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, aglutinantes, disgregantes, aditivos dispersantes, lubricantes, deslizantes, antioxidantes, aditivos de recubrimiento, diluyentes, agentes tensioactivos, aditivos aromatizantes, humectantes, aditivos promotores de la absorción, aditivos de liberación controlada, aditivos antiapelmazantes, agentes anti-microbianos (por ejemplo, conservantes), colorantes, desecantes, agentes plastificantes y tintes.

20

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, un "excipiente" es cualquier aditivo, carga, aglutinante o agente farmacéuticamente aceptable.

25

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "condiciones estresadas" se refieren a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

30

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular, tal como se determina por un experto ordinario en la técnica, que dependerá, en parte, de cómo el valor se mide o determina, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, por la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" con respecto a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%. Alternativamente, en particular con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor. Los valores particulares se describen en la solicitud y en las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

35

Todos los porcentajes en peso (es decir, "% en peso" y p/p) a los que se hace referencia en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se miden con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

40

El término "consiste esencialmente en" y variantes del mismo, cuando se utiliza para referirse a la composición, se utiliza en el presente documento para significar que la composición incluye linaclotida y otros aditivos, excipientes y/o componentes (por ejemplo, polímeros, aminas primarias impedidas estéricamente, cationes, agentes carga, aglutinantes, portadores, excipientes, diluyentes, aditivos disgregantes, lubricantes, disolventes, dispersantes, aditivos para recubrimientos, aditivos promotores de la absorción, productos de hidrólisis, productos de formaldehído imina, productos de oxidación, productos de acetilación, productos de desamidación, multímeros, aditivos de liberación controlada, aditivos anti-apelmazamiento, aditivos anti-microbianos, conservantes, aditivos edulcorantes, colorantes, aromatizantes, desecantes, agentes plastificantes, tintes, o similares) farmacéuticamente inactivos deseados y ningún otro ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos.

45

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera, ya que muchas variaciones y equivalentes que están abarcados por la presente

50

invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la presente descripción.

Se emplearon los siguientes ensayos en la sección de ejemplos, a menos que se indique lo contrario:

- 5 1) Estabilidad de composiciones de linaclotida. Para la evaluación de la estabilidad, las composiciones de linaclotida (0,15 mg teóricos, 0,135 mg reales) fueron empaquetadas en una botella de HDPE con desecante, y se almacenaron a 40 °C y 75% de HR ("condiciones de estrés"). La cantidad de linaclotida se ensayó inicialmente y después de hasta 18 meses de almacenamiento a condiciones de estrés. Se analizó la concentración de linaclotida y se cuantificó usando un procedimiento de HPLC con el siguiente gradiente de fase móvil: Fase móvil A: 50 mM de perclorato de sodio en un disolvente que contiene 76% de agua y 24% de acetonitrilo y 0,1% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 50 mM de perclorato de sodio en un disolvente que contiene 5% de agua y 95% de acetonitrilo y 0,1% de ácido trifluoroacético; Caudal: 0,6 ml/min; Columna: YMC Pro C18, 150 mm x 3 mm DI, 3 µm o equivalente; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección de fluorescencia: excitación: 274 nm; emisión: 303 nm; nolumen de inyección: 100 µl.
- 10 2) Análisis de los productos de degradación totales en la composición farmacéutica: el análisis de los productos de degradación se realizó usando un procedimiento de HPLC empleando las siguientes condiciones: Fase móvil A: agua:acetonitrilo 98:2, con 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: agua:acetonitrilo 5:95, con 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético; caudal: 0,6 ml/min; Columna: YMC Pro C18, 150 mm x 3 mm DI, 3 µm o equivalente; Temperatura de la columna: 40 °C; Detección UV: excitación: 220 nm; Volumen de inyección: 50 µl. Las cantidades porcentuales de los productos de degradación en la composición se calcularon mediante la cuantificación del área de todos los picos en el cromatograma de HPLC para obtener el "área de pico total", y dividiendo el área del pico de cada producto de degradación por el área total del pico. Los productos de degradación específicos ensayados incluyen, por ejemplo, el producto de hidrólisis, Asp-7.

#### 25 Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Se prepararon perlas de Linaclotida de la siguiente manera usando los componentes expuestos en la Tabla 1. En primer lugar, se preparó una solución de linaclotida combinando linaclotida, alcohol polivinílico, cloruro de calcio, meglumina y agua en las concentraciones indicadas en la Tabla 1. A continuación, se ajustó el pH de la solución de linaclotida a aproximadamente 2,5 y se mezcló hasta transparencia. A continuación, la solución de linaclotida se puso en capas sobre perlas de isomalt mediante la pulverización de las perlas con la solución de linaclotida usando un proceso Wurster. Las perlas en capas de linaclotida se secaron a continuación hasta que la pérdida de producto en el secado (LOD) fue de menos de aproximadamente 3%.

35

**Tabla 1 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1915	95,8
Meglumina	2,6	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	C.S.
Agua purificada	1000	C.S.
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

El rendimiento de estabilidad de las perlas de linaclotida se evaluó después del almacenamiento de las perlas durante 1 mes a 40 °C y 75% de HR en botellas de HDPE de 45 cc (selladas por inducción y que no contienen desecante). Los resultados del ensayo de rendimiento de estabilidad se indican en la Tabla 2.

40

**Tabla 2: Resultados del ensayo de rendimiento de estabilidad**

Tiempo	Producto de degradación Asp-7	Producto de degradación imina	% de pureza
Inicial	0,11	<0,1	97,8
1 semana	0,25	0,11	96,5
2 semanas	0,31	<0,1	96,5
1 mes	0,37	<0,1	92,6

45

#### Ejemplo 2

Se prepararon perlas de Linaclotida de la siguiente manera usando los componentes expuestos en la Tabla 3. En primer lugar, se preparó una solución de linaclotida combinando linaclotida, alcohol polivinílico, cloruro de calcio,

histidina y agua en las concentraciones indicadas en la Tabla 3. A continuación, se ajustó el pH de la solución de linaclotida a aproximadamente 2,5 y se mezcló hasta transparencia. A continuación, la solución de linaclotida se puso en capas sobre perlas de isomalt mediante la pulverización de las perlas con la solución de linaclotida usando un proceso Wurster. Las perlas en capas de linaclotida se secaron a continuación hasta que la pérdida de producto en el secado (LOD) fue de menos de aproximadamente 3%.

**Tabla 3 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Histidina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**10 Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 4.

15

**Tabla 4 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Leucina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)**

20 Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 5.

**Tabla 5 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Arginina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

25

**Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 6.

30

**Tabla 6 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012

Isomalt	1916	95,8
Lisina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

### Ejemplo 6

El rendimiento de la estabilidad y la disolución se evaluaron para las perlas de linaclotida preparadas en los Ejemplos 2-5 después de almacenamiento de las perlas a 40 °C y 75% de HR en botellas de HDPE (selladas con calor y que no contienen desecante). Los resultados de los ensayos de rendimiento de estabilidad y de disolución se exponen en las Tablas 7-8 y la **Figura 1** (que ilustra las concentraciones de producto de degradación imina).

**Tabla 7 - Estabilidad de perlas de linaclotida a 40 °C, 75% HR**

10

Aminoácido	Ensayo (normalizado)		
	1 semana	2 semanas	1 mes (m)
Histidina	96,5	99,7	93,1
Leucina	95,9	95,2	93,5
Lisina	92,5	91,4	87,6
Arginina	96,9	92,5	89,5

**Tabla 8 - Perfil de degradación de perlas de linaclotida a 40 °C, 75% HR**

Aminoácido	Duración del almacenamiento	Producto de degradación Asp-7	Producto de degradación imina	Pureza
Histidina	Inicial	0,18	0,16	98,3
	1 semana	0,11	0,27	98,3
	2 semanas	0,15	0,41	96,5
	1 mes	0,26	0,61	93,4
Leucina	Inicial	--	0,18	97,6
	1 semana	0,17	0,79	96,9
	2 semanas	0,19	1,00	94,8
	1 mes	0,20	1,92	90,7
Lisina	Inicial	0,17	0,24	97,5
	1 semana	0,12	1,74	94,8
	2 semanas	0,18	2,57	92,0
	1 mes	0,14	3,64	85,9
Arginina	Inicial	0,10	0,14	98,9
	1 semana	0,18	1,41	95,7
	2 semanas	0,28	2,12	92,8
	1 mes	0,24	2,55	88,6

### 15 Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 9.

20

**Tabla 9 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Melamina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 10.

**Tabla 10 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Gelatina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**10 Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 11.

15

**Tabla 11 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Glicina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)**

20 Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 12.

**Tabla 12 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Glicina-Leucina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	<b>2000</b>	<b>100,0</b>

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

25

**Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 13.

30

**Tabla 13 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012

Isomalt	1916	95,8
Leucina-glicina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 14.

**Tabla 14 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Albúmina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

**10 Ejemplo 13 (Ejemplo de referencia)**

Las perlas de linaclotida se prepararon de la manera descrita en el Ejemplo 2 usando los componentes expuestos en la Tabla 15.

15

**Tabla 15 – Perlas de linaclotida, 5 µg/50 mg**

Componentes	Peso (g)	% en peso
Linaclotida	0,24	0,012
Isomalt	1916	95,8
Asparagina	2	0,1
Cloruro de calcio dihidratado	2,0	0,1
PVA	80	4
HCl	C.S.	--
Agua purificada	1000	--
<b>TOTAL</b>	2000	100,0

\*El agua se elimina durante el proceso de fabricación

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Tales modificaciones pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, debe entenderse que todos los valores son aproximados, y se proporcionan para la descripción.

**LISTADO DE SECUENCIAS**

25

<110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.  
 <120> Formulaciones estables de Linaclotida  
 <130> 223355/315811  
 <140> TBD

30

<141> 2011-08-11  
 <150> US 61/372,804  
 <151> 2010-08-11  
 <160> 1  
 <170> PatentIn version 3.5

35

<210> 1  
 <211> 14

ES 2 763 404 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido generado sintéticamente

5 <400> 1

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr  
1 5 10

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica que comprende linaclotida, un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e histidina, en la que la composición tiene una relación molar de catión:histidina de menos de 2:1.
- 5
2. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$  e histidina en una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$ :histidina entre aproximadamente 1,3:1 y 0,7:1.
3. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$  e histidina en una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$ :histidina entre aproximadamente 1,1:1 y 0,9:1.
- 10
4. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$  e histidina en una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$ :histidina de 1:2.
- 15
5. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$  y linaclotida en una relación molar de  $\text{Ca}^{2+}$ :linaclotida de 50:1.
6. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende histidina y linaclotida en una relación molar de histidina:linaclotida de 100:1.
- 20
7. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende histidina en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1; y en la que la composición comprende  $\text{Ca}^{2+}$  o una sal del mismo en una relación molar con respecto a linaclotida entre 150:1 y 50:1.
- 25
8. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un polímero.
9. Composición, según la reivindicación 8, en la que el polímero se selecciona entre polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) o una mezcla de los mismos.
- 30
10. Composición, según la reivindicación 9, en la que el polímero es alcohol polivinílico (PVA).
11. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende de 0,001  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$  de linaclotida.
- 35
12. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en un procedimiento de tratamiento de un trastorno gastrointestinal en un paciente.
13. Composición para usar, según la reivindicación 12, en la que el trastorno gastrointestinal se selecciona del grupo que consiste en síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico, estreñimiento inducido por opioides y dispepsia.
- 40
14. Composición para usar, según la reivindicación 13, en la que el trastorno gastrointestinal es el estreñimiento crónico.
- 45
15. Composición para usar, según la reivindicación 13, en la que el trastorno gastrointestinal es el síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante.
16. Procedimiento para preparar la composición, según la reivindicación 1, que comprende combinar linaclotida con un catión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e histidina, en el que la composición tiene una relación molar de catión:histidina de menos de 2:1.
- 50
17. Composición preparada mediante el procedimiento según la reivindicación 16.

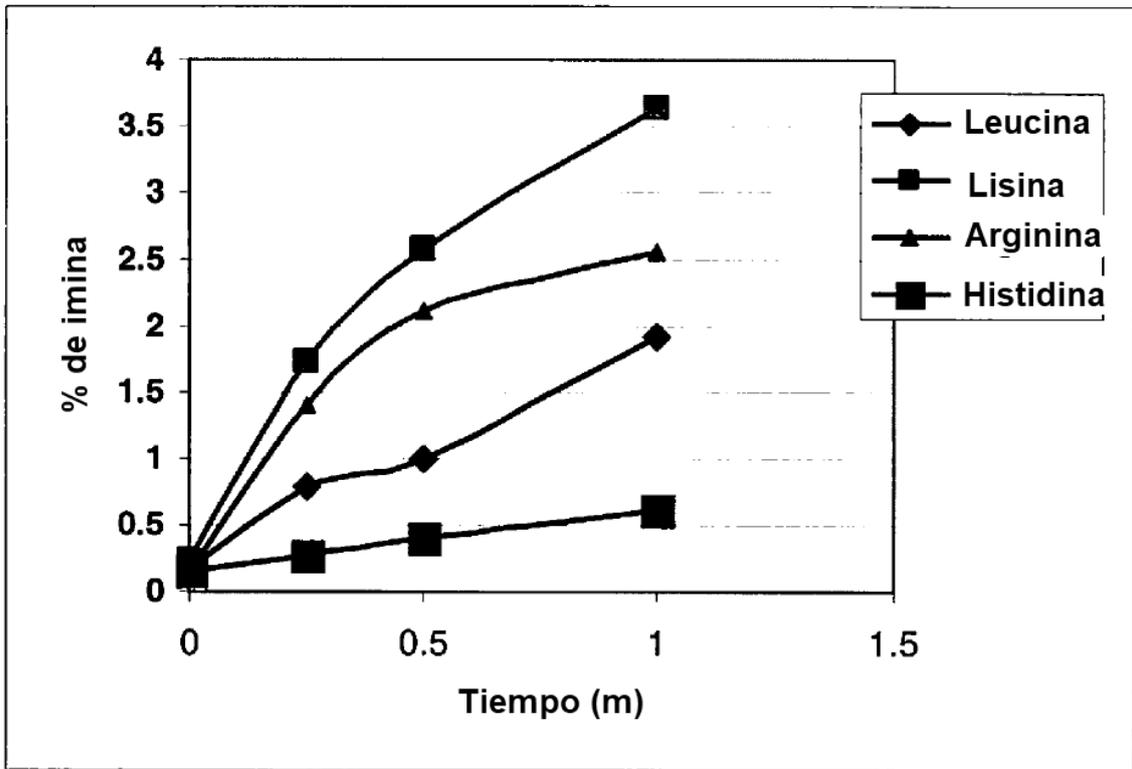


Figura 1