(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991531 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(51) Int. Cl. ***A61K 38/10*** (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИЯМИ ЛИНАКЛОТИДА С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) **62/437,566**
(32) **2016.12.21**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/067814**
(87) **WO 2018/119191 2018.06.28**

(71) Заявитель:
АЙРОНВУД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хашаш Ахмад (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения пациента с нарушением, таким как нарушение ЖКТ, или симптомами, ассоциированными с нарушением ЖКТ или не в ЖКТ, посредством введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид.

201991531 A1

201991531 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557530EA/55

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИЯМИ ЛИНАКЛОТИДА С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций с отсроченным высвобождением, содержащих линаклотид, для лечения множества показаний, включая нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-c), и симптомы, ассоциированные с нарушениями ЖКТ или не в ЖКТ, такие как абдоминальная боль.

ПРИОРИТЕТ

[0002] По настоящей заявке в соответствии с 35 U.S.C. 119(e) испрашивается приоритет по временной патентной заявке США № 62/437566, поданной 21 декабря 2016 года, полное содержание которой включено, таким образом, в настоящее описание посредством ссылки.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0003] Настоящая заявка в качестве ссылки в полном объеме включает список последовательностей, названный "IW196PCT1_ST25.txt" (4514 байт), созданный 20 декабря 2017 года и поданный в электронном виде.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Десятки миллионов взрослых людей в США страдают нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как синдром раздраженного кишечника (IBS), хронический идиопатический запор (CIC), дивертикулит и язвенный колит. Многие другие имеют такие симптомы как абдоминальная боль, дискомфорт и вздутие живота, ассоциированные с нарушениями ЖКТ или не в ЖКТ. Приблизительно 13 миллионов взрослых людей в США страдают синдромом раздраженного кишечника с запором (IBS-c). IBS-c является хроническим функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта, отличающимся абдоминальной болью, дискомфортом и вздутием, ассоциированными с измененным ритмом и характером дефекации. В настоящее время существует несколько доступных

способов терапии для лечения этих нарушений и высокий уровень неудовлетворенности ими. Пациенты, имеющие нарушения ЖКТ, такими как IBS-c, могут страдать физически, психологически, социально и экономически.

[0005] Римские диагностические критерии III синдрома раздраженного кишечника (IBS) включают рецидивирующую абдоминальная боль или дискомфорт в течение более 3 дней в месяц за предыдущие 3 месяца перед постановкой диагноза с дебютом по меньшей мере за 6 месяцев до постановки диагноза, ассоциированные с двумя или более из следующего:

a. Дискомфорт или абдоминальная боль уменьшаются при дефекации;

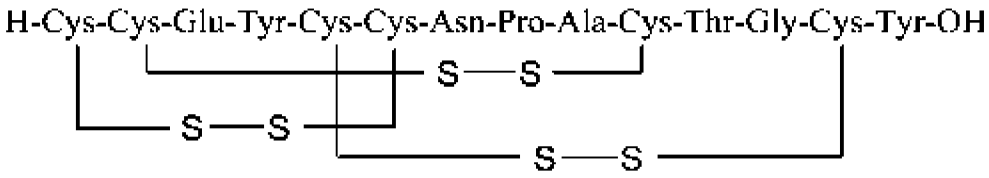
b. Дебют симптомов ассоциирован с изменением частоты дефекации;

c. Дебют симптомов ассоциирован с изменением формы или внешнего вида кала.

[0006] В соответствии с Римскими диагностическими критериями III синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-c) у пациента дополнительно определяют как наличие твердого или комковатого стула (Бристольская шкала формы кала 1-2) с по меньшей мере 25% BM и кашицеобразного или водянистого стула (Бристольская шкала формы кала 6-7) с менее 25% BM.

[0007] Пациенты с IBS-c также могут сообщать о симптомах, включающих (i) чередование запора и нормального стула и (ii) спазмы в нижней части живота, боль или дискомфорт, главным образом, провоцируемые едой.

[0008] В патентах США №№ 7304036 и 7371727, включенных в настоящее описание в качестве ссылки, описывают пептиды, действующие в качестве агонистов рецептора гуанилатциклазы C (GC-C), для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из конкретных описываемых пептидов является линаклотид, состоящий из следующей аминокислотной последовательности: Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr. Линаклотид имеет следующую химическую структуру:



[0009] Линаклотид вводят перорально, и он одобрен FDA США для лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c) и хронического идиопатического запора (CIC). Показано, что у людей линаклотид воздействует на физиологию ЖКТ, снижая висцеральную боль, снижая вздутие живота и ускоряя кишечный транзит, что может приводить к повышению частоты дефекации и улучшению консистенции кала. Перорально вводимый линаклотид действует локально, связывая и активируя рецепторы GC-C на поверхности просвета кишечника. Рецептор GC-C является ключевым регулятором функции кишечника у млекопитающих, и его обнаруживают на всем протяжении поверхности просвета ЖКТ. Рецептор GC-C отвечает на эндогенные гормоны, гуанилин и урогуанилин, и пептиды кишечных бактерий из семейства термостабильных энтеротоксинов (пептид ST). Когда линаклотид связывается с рецептором GC-C, происходит внутриклеточное повышение вторичного мессенджера, циклического ГМФ (цГМФ), и повышение секреции хлорида и бикарбоната, что приводит к повышению секреции кишечного сока и снижению абдоминальной боли.

[00010] Как одобрено FDA, линаклотид вводят в пероральном твердом составе в капсулах с немедленным высвобождением, производимым посредством наполнения желатиновых капсул гранулами со слоями лекарственного средства. Из-за высокой экспрессии рецепторов GC-C на всем протяжении ЖКТ, линаклотид из состава с немедленным высвобождением активирует рецептор GC-C, начиная с верхних отделов ЖКТ, что приводит к поступлению значительного количества кишечного сока в нижние отделы ЖКТ. Для снижения или уменьшения этого эффекта необходимы композиции с отсроченным высвобождением, направляющие высвобождение линаклотида в дистальных или нижних сегментах желудочно-кишечного тракта. Направленное высвобождение линаклотида в нижних отделах ЖКТ может помочь избежать избыточной секреции жидкости, и в то же время может поддерживать или улучшать эффективность линаклотида

при лечении абдоминальных и кишечных симптомов нарушений ЖКТ.

[00011] Для разработки композиций с отсроченным высвобождением для фармацевтически активных средств используют различные способы составления, включая использование растворяющихся в кишечнике покрытий или pH-чувствительных полимеров. Однако конкретные компоненты этих композиций в значительной степени отличаются и зависят от конкретного фармацевтически активного средства и желаемых свойств. Например, состав должен быть совместимым с фармацевтически активным средством, а также обеспечивать необходимые свойства растворения и стабильности.

[00012] Ранее показано, что линаклотид снижает висцеральную боль в ЖКТ, которая, как считают, опосредована повышением цГМФ. Исследования на животных показали, что с помощью перорально вводимого линаклотида можно лечить гиперчувствительность толстого кишечника и гипералгезию. Однако, известно, что из-за восстановительной среды кишечника значительная часть пероральной дозы линаклотида деградирует до достижения дистальных отделов толстого кишечника. У людей-добровольцев, которых лечили линаклотидом, в кале обнаруживают лишь приблизительно 5% пероральной дозы. Композиции линаклотида с отсроченным высвобождением ("DR"), воздействующие на нижние отделы ЖКТ, могут улучшать эффективность линаклотида в отношении уменьшения боли, ассоциированной с различными нарушениями ЖКТ, делая возможной доставку более высокой дозы линаклотида в толстый кишечник. Такие композиции линаклотида DR потенциально могут вызывать высвобождение линаклотида преимущественно (или полностью) в нижних отделах ЖКТ. В результате, например, состав или композиция DR может иметь повышенную способность к лечению нарушений, ассоциированных с нижними отделами ЖКТ. Также неожиданно показано, что перорально вводимый линаклотид снижает висцеральную боль в тканях, не относящихся к ЖКТ, это дополнительно свидетельствует о том, что механизм облегчения висцеральной боли посредством линаклотида опосредован не только стимуляцией секреции. Этот результат позволяет предполагать, что модулятор цГМФ, распределение которого ограничено ЖКТ, может

облегчать боль, и его можно использовать в качестве терапии для облегчения боли в других частях организма. Однако, для того, чтобы линаклотид стал полезным терапевтическим средством для лечения висцеральной боли в тканях, не относящихся к ЖКТ, (например, при язвенном колите, дивертикулите, IBS, синдроме гиперактивного мочевого пузыря, гиперчувствительности мочевого пузыря или колит-индуцированной афферентной гиперактивности мочевого пузыря и т.д.) у пациентов без запора, необходимо снижать или устранять эффекты линаклотида, связанные с усилением секреции. В связи с этим, в одном из аспектов существует потребность в разработке средств для по меньшей мере частичного или полного отделения эффекта линаклотида, связанного с усилением секреции, от эффекта облегчения висцеральной боли.

[00013] Кроме того, это может привести к меньшей частоте нежелательных явлений (таких как диарея), чем у дозированной формы с немедленным высвобождением, например, т.к. средство с отсроченным высвобождением будет вызывать снижение общей секреции кишечного сока благодаря отсутствию активации рецепторов GC-C в верхних отделах ЖКТ. Это может происходить при сохранении или даже улучшении эффективности линаклотида при лечении симптомов нарушений ЖКТ, таких как боль.

[00014] Несмотря на потребность в композициях линаклотида с отсроченным высвобождением, существуют затруднения в получении таких составов, связанные с характерной химической нестабильностью линаклотида, например, по причине вызываемых влагой реакций деградации, таких как гидролиз, дезамидирование, изомеризация и мультимеризация. Эти затруднения могут усиливаться при получении составов с более низкими дозами линаклотида.

[00015] Таким образом, существует потребность в композициях с отсроченным высвобождением, обеспечивающих стабильную и надежную доставку линаклотида в целевые области желудочно-кишечного тракта. Также существует потребность в способах лечения IBS-c посредством введения композиций линаклотида с отсроченным высвобождением.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00016] В основном, изобретение относится к способу лечения нарушений, таких как нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, IBS-c), или симптомов, ассоциированных с нарушениями ЖКТ или не в ЖКТ (например, абдоминальной боли).

[00017] Одним из аспектов изобретения является способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением линаклотида, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума, по сравнению с введением равной дозы дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением, и композиция фармацевтической таблетки с отсроченным высвобождением дополнительно содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

[00018] Другим аспектом изобретения является способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением индивидууму линаклотида, включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

[00019] Другим аспектом изобретения является способ снижения эффектов линаклотида, связанных со стимуляцией секреции кишечного сока, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума.

[00020] Другим аспектом изобретения является способ лечения висцеральной или абдоминальной боли у индивидуума без запора,

включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие и pH-чувствительный полимер, высвобождающий в желудке индивидуума количество линаклотида, меньшее, чем количество, эффективное для индуцирования секреции у индивидуума.

[00021] Другим аспектом изобретения является способ лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c), включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

[00022] Другим аспектом изобретения является способ лечения абдоминальной боли, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00023] Фигура 1 представляет собой иллюстрацию трех разных периодов испытания, описанного в примере 18.

[00024] На фигуре 2 показан график первичного параметра эффективности, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении APC +1 в течение 6/12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00025] На фигурах 3A и 3B показан график вторичного параметра эффективности, недельной частоты SBM относительно исходного уровня, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00026] На фигуре 4 показан график первичного параметра эффективности, недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00027] На фигуре 5 показан график вторичного параметра эффективности, частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00028] На фигурах 6A и 6B показан график вторичных параметров эффективности, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM в течение 6/12 и 9/12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00029] На фигурах 7A и 7B показан график вторичных параметров эффективности, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли через 6/12 и 9/12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00030] На фигуре 8 показан график вторичного параметра эффективности, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00031] На фигуре 9 показан график вторичного параметра эффективности, частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00032] На фигуре 10 показан график вторичного параметра эффективности, недельной частоты SBM относительно исходного уровня, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00033] На фигуре 11 показан график вторичного параметра эффективности, изменения консистенции кала (BSFS) относительно исходного уровня в течение 12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00034] На фигуре 12 показан график вторичных параметров эффективности, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель и изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00035] На фигуре 13 показан график вторичного параметра эффективности, удовлетворенности лечением, для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00036] На фигуре 14 показан график общей частоты TEAE, связанных с диареей, для восьми групп лечения, как описано в

примере 20.

[00037] На фигуре 15 показан график показателей общей диареи и диареи, приводившей к исключению из исследования (ADO), для восьми групп лечения как описано в примере 20.

[00038] На фигуре 16 показан график TEAE, связанных с диареей, по тяжести для восьми групп лечения, как описано в примере 20.

[00039] На фигуре 17A, фигуре 17B и фигуре 17C показаны графики конкретных параметров эффективности по сравнению с данными клинического испытания фазы III для Linzess®.

[00040] На фигуре 18 показан график показателей TEAE, связанных с диареей, по сравнению с данными клинического испытания фазы III для Linzess®.

[00041] На фигуре 19 показан график TEAE, связанных с диареей, по тяжести по сравнению с данными клинического испытания фазы III для Linzess®.

[00042] На фигуре 20A показан профиль высвобождения при различных pH для композиций с отсроченным высвобождением, содержащих 100 мкг линаклотида. На фигуре 20 B показан эффект изменения соотношений pH-чувствительных полимеров в отношении профилей высвобождения.

[00043] На фигуре 21 показан график процентного изменения недельной абдоминальной боли относительно исходного уровня на неделе 12 для композиции DR1, композиции IR и плацебо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00044] ***A. Способы лечения***

[00045] В одном из аспектов изобретение относится к способам лечения, включающим пероральное введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, используемой для лечения любого количества заболеваний, нарушений или симптомов, включающих запор и/или боль (например, висцеральную боль, абдоминальная боль). Например, способы лечения, включающие пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, как представлено в настоящем описании, используют для лечения

синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c) у нуждающегося в этом пациента. Пациенту можно ставить диагноз IBS-c в соответствии с Римскими критериями (например, Римскими критериями III). В другом варианте осуществления способы лечения, включающие пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, как представлено в настоящем описании, используют для лечения абдоминальной боли у нуждающегося в этом пациента.

[00046] Одним из аспектов изобретения является способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением линаклотида, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума, по сравнению с введением равной дозы дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением, и фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

[00047] Другим аспектом изобретения является способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением индивидууму линаклотида, включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

[00048] В некоторых вариантах осуществления снижение частоты или тяжести нежелательного явления представляет собой снижение частоты или тяжести нежелательного явления по сравнению с введением равной дозы дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления

нежелательным явлением является диарея. В некоторых вариантах осуществления снижают частоту нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления снижают тяжесть нежелательного явления.

[00049] Другим аспектом изобретения является способ снижения эффектов линаклотида, связанных с усилением секреции кишечного сока, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума.

[00050] Другим аспектом изобретения является способ лечения висцеральной боли или абдоминальной боли у индивидуума без запора, включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие и pH-чувствительный полимер, высвобождающий в желудке индивидуума количество линаклотида, меньшее, чем количество, эффективное для индуцирования секреции у индивидуума.

[00051] Другим аспектом изобретения является способ лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c), включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

[00052] Другим аспектом изобретения является способ лечения абдоминальной боли, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

[00053] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для снижения, профилактики или облегчения боли или

запора у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для снижения, профилактики или облегчения боли у индивидуума, не влияющее на ритм и характер дефекации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением содержит количество линаклотида, меньшее, чем количество, эффективное для того, чтобы в значительной степени повлиять на ритм и характер дефекации. В некоторых вариантах осуществления ритм и характер дефекации выбран из частоты CSBM, частоты SBM или консистенции кала.

[00054] В некоторых вариантах осуществления индивидууму диагностируют синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-c).

[00055] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением, содержащая линаклотид, высвобождает менее 50%, менее 40%, менее 25% или менее 10% линаклотида в желудке.

[00056] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки утром. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки утром по меньшей мере за 30 минут до завтрака. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят, после того как пациент голодал в течение по меньшей мере 2 часов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят в течение по меньшей мере 12 недель.

[00057] В некоторых вариантах осуществления введение повышает количество полных самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение снижает абдоминальную боль у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение повышает количество полных

самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на одно в неделю в течение по меньшей мере 6 из 12 недель. В некоторых вариантах осуществления введение снижает абдоминальную боль у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на 30% в течение по меньшей мере 6 из 12 недель. В некоторых вариантах осуществления введение повышает количество полных самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на одно в неделю в течение по меньшей мере 6 из 12 недель и снижает абдоминальную боль у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на 30% в течение по меньшей мере 6 из 12 недель.

[00058] В некоторых вариантах осуществления введение улучшает один или более (например, два или более) из следующего: абдоминальной боли, частоты CSBM, частоты SBM, консистенции кала, натуживания, дискомфорта в области живота, вздутия живота, баллов абдоминальных симптомов, тяжести запора, тяжести симптома IBS, дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

[00059] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к улучшению одного или более (например, двух или более) из следующих параметров эффективности: недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, недельного изменения частоты CSBM относительно исходного уровня, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении APC+1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного CSBM +1, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного APC +1,

изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения консистенции кала относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

[00060] В некоторых вариантах осуществления введение, по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением, улучшает одно или более из следующего: абдоминальной боли, частоты CSBM, частоты SBM, консистенции кала, натуживания, дискомфорта в области живота, вздутия живота, баллов абдоминальных симптомов, тяжести запора, тяжести симптомов IBS, дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

[00061] В некоторых вариантах осуществления введение, по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением, приводит к улучшению одного или более из следующих параметров эффективности: недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, недельного изменения частоты CSBM относительно исходного уровня, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении AP+1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 9/12 недель,

количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного CSBM +1, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного APC +1, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения консистенции кала относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

[00062] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению риска нежелательных явлений у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению риска диареи у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению риска диареи у пациента по меньшей мере на 20% по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению риска тяжелой диареи у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции

линаклотида с немедленным высвобождением.

[00063] Другим аспектом изобретения является способ лечения или облегчения боли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, как представлено в настоящем описании.

[00064] В некоторых вариантах осуществления боль выбрана из висцеральной боли, боли при дивертикулите, тазовой боли, абдоминальной боли или боли, ассоциированной с нарушениями желудочно-кишечного тракта, венерическими заболеваниями, синдромом болезненного мочевого пузыря или интерстициальным циститом. В некоторых вариантах осуществления боль выбрана из генерализованной абдоминальной боли, дивертикулярной болезни, боли, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника (IBS), хронической или острой лучевой проктопатии (также обозначаемой как лучевой проктит), боли в прямой кишке, хронической прокталгии, скоротечной прокталгии, боли в анусе, хронической анальной трещины, послеоперационной боли в анусе, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, недержании при напряжении, интерстициального цистита, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли, ассоциированной со злокачественными новообразованиями, боли, ассоциированной с неоплазиями желудочно-кишечного тракта, генерализованной тазовой боли, эндометриоза, орхиалгии, хронического простатита, простатодинии, вульводинии, уретрального синдрома, боли в пенисе, перианальной боли и боли, ассоциированной с язвенным колитом, язвенным проктитом или болезнью Крона.

[00065] В некоторых вариантах осуществления способ лечения пациента включает введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида, раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят раз в сутки утром. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят раз в сутки по меньшей мере за 30 минут до приема пищи. Например, раз в сутки утром, по меньшей мере за 30 минут до завтрака. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят, после того как пациент голодал,

например, после того как пациент голодал в течение по меньшей мере 2 часов, по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 8 часов или по меньшей мере 10 часов.

[00066] В определенных аспектах способов по изобретению композицию вводят в течение периода более четырех недель (например, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 12 недель или по меньшей мере 26 недель). В некоторых аспектах способа по изобретению линаклотид вводят каждый день недели, по меньшей мере один раз в неделю, по меньшей мере два раза в неделю, по меньшей мере три раза в неделю, по меньшей мере четыре раза в неделю, по меньшей мере пять раз в неделю или по меньшей мере шесть раз в неделю.

[00067] В одном из аспектов способ лечения пациента включает пероральное введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида, где введение повышает частоту полного самопроизвольного опорожнения кишечника (CSBM) у пациента. В некоторых вариантах осуществления частоту CSBM повышают до трех или более CSBM в неделю. В некоторых вариантах осуществления частоту CSBM повышают на одно или более CSBM в неделю по сравнению с исходным уровнем CSBM перед лечением с использованием композиций линаклотида с отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления частоту CSBM у пациента повышают по сравнению с лечением с использованием композиций линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых аспектах введение повышает частоту самопроизвольного опорожнения кишечника (SBM) у пациента. В некоторых вариантах осуществления частоту SBM повышают по сравнению с лечением с использованием композиций линаклотида с немедленным высвобождением.

[00068] В другом аспекте способ лечения пациента включает введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида, где введение снижает абдоминальную боль у пациента. В некоторых вариантах осуществления абдоминальную боль снижают по меньшей мере на 30% (например, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%) по сравнению с исходным уровнем абдоминальной боли перед лечением с

использованием композиций линаклотида с отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления абдоминальную боль у пациента снижают по сравнению с лечением с использованием композиций линаклотида с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления абдоминальную боль снижают по меньшей мере на 30% (например, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%) на неделе 12, после 12 недель введения.

[00069] В другом аспекте способ лечения пациента включает введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида, где введение повышает частоту полного самопроизвольного опорожнения кишечника (CSBM) у пациента и снижает абдоминальную боль у пациента.

[00070] В другом аспекте способ лечения пациента включает введение композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида, где введение улучшает абдоминальные симптомы (например, боль, дискомфорт, вздутие живота) и/или кишечные симптомы (например, CSBM/в неделю, SBM/в неделю, консистенцию кала, натуживание) у пациента с абдоминальной болью, превышающей умеренную, у пациента с умеренной и тяжелой абдоминальной болью или у пациента с тяжелой и очень тяжелой абдоминальной болью.

[00071] Важно, что введение композиций с отсроченным высвобождением, содержащих линаклотид, как представлено в настоящем описании, может обеспечивать одно или более из следующих преимуществ: повышение количества CSBM, снижение боли или дискомфорта в области живота, снижение вздутия живота, снижение тяжести запора, улучшение консистенции кала, снижение частоты SBM, повышение частоты BM, снижение натуживания во время дефекации, улучшение баллов абдоминальных симптомов, улучшение тяжести симптомов IBS, снижение использования препарата неотложной помощи по протоколу, и улучшение представляет собой оценку пациентом качества жизни, удовлетворенности лечением или достаточного облегчения. Улучшение может являться улучшением по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением.

[00072] В некоторых вариантах осуществления способ лечения пациента включает лечение нарушения, выбранного из синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c), синдрома раздраженного кишечника с диареей (IBS-d), смешанного IBS (IBS-m), неклассифицированного IBS (IBS-u), хронического идиопатического запора (CIC), рака толстого кишечника, дивертикулита, язвенного колита, функционального нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной изжоги, диспепсии, висцеральной боли, абдоминальной боли, гастропареза, хронической псевдонепроходимости кишечника, псевдонепроходимости толстого кишечника, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, гиперчувствительности мочевого пузыря или колит-индуцированной афферентной гиперактивности мочевого пузыря у нуждающегося в этом пациента. В некоторых вариантах осуществления способ лечения пациента включает лечение симптома, ассоциированного с нарушением, таким как нарушение ЖКТ или, альтернативно, нарушение не в ЖКТ, у нуждающегося в этом пациента. Например, лечение может быть предназначено для абдоминальной боли, дискомфорта или вздутия живота или висцеральной боли, ассоциированной с нарушением (ЖКТ или не в ЖКТ). Например, пациент может являться пациентом без запора.

[00073] В дополнительных вариантах осуществления нарушение или симптом, подвергаемые лечению, выбраны из висцеральной боли; боли при дивертикулите; тазовой боли; абдоминальной боли или боли, ассоциированной с нарушениями желудочно-кишечного тракта, венерическими заболеваниями, синдромом болезненного мочевого пузыря или интерстициальным циститом. В дополнительных вариантах осуществления нарушение или симптом, подвергаемые лечению, представляют собой боль, выбранную из генерализованной абдоминальной боли, дивертикулярной болезни, боли, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника (IBS), хронической или острой лучевой проктопатии (также обозначаемой как лучевой проктит), боли в прямой кишке, хронической прокталгии, скоротечной прокталгии, боли в анусе, хронической

анальной трещины, послеоперационной боли в анусе, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, недержания при напряжении, интерстициального цистита, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли, ассоциированной со злокачественными новообразованиями, боли, ассоциированной с неоплазиями желудочно-кишечного тракта, генерализованной тазовой боли, эндометриоза, орхиалгии, хронического простатита, простатодинии, вульводинии, уретрального синдрома, боли в пенисе, перианальной боли и боли, ассоциированной с язвенным колитом, язвенным проктитом или болезнью Крона. В дополнительных вариантах осуществления нарушение или симптом, подвергаемые лечению, представляют собой нарушение или симптом, связанные с запором, таким как хронический запор, индуцированный опиоидами запор, послеоперационный запор (послеоперационная непроходимость кишечника) и запор, ассоциированный с невропатическими нарушениями или комбинацией их симптомов (такой как комбинация синдрома раздраженного кишечника и хронического запора), запор, ассоциированный с невропатическими нарушениями (например, запор, ассоциированный с болезнью Паркинсона), запор, ассоциированный с кистозным фиброзом или заболеванием щитовидной железы.

[00074] В некоторых вариантах осуществления нарушение или симптом, подвергаемые лечению, представляют собой нарушение или симптом, ассоциированные с нижними отделами ЖКТ (например, нарушение нижних отделов ЖКТ).

[00075] В некоторых вариантах осуществления способы лечения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения заболеваний или симптомов, ассоциированных с висцеральной болью, выбранной из группы, состоящей из генерализованной абдоминальной боли, дивертикулярной болезни, боли, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника (IBS), хронической или острой лучевой проктопатии (также обозначаемой как лучевой проктит), боли в прямой кишке, хронической прокталгии, скоротечной прокталгии, боли в анусе, хронической анальной трещины, послеоперационной боли в анусе, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, недержания при напряжении, интерстициального цистита, синдрома болезненного мочевого

пузыря, боли, ассоциированной со злокачественными новообразованиями, боли, ассоциированной с неоплазиями желудочно-кишечного тракта, генерализованной тазовой боли, эндометриоза, орхиалгии, хронического простатита, простатодинии, вульводинии, уретрального синдрома, боли в пенисе, перианальной боли, язвенного колита, язвенного проктита и болезни Крона. В одном конкретном варианте осуществления композиции, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения синдрома болезненного мочевого пузыря. В другом конкретном варианте осуществления композиции, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря (включая, например, гиперчувствительность мочевого пузыря или колит-индуцированную афферентную гиперактивность мочевого пузыря).

[00076] В другом варианте осуществления способы лечения, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения интерстициального цистита. В другом варианте осуществления композиции, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения эндометриоза. В другом варианте осуществления композиции, представленные в настоящем описании, можно использовать для лечения боли в анусе.

[00077] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения нарушения, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества композиции, представленной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления нарушение является злокачественным новообразованием, выбранным из колоректального/локального метастазирующего колоректального рака, кишечных полипов, пищевода Барретта, злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта, рака легких, злокачественного новообразования или предзлокачественного или метастатического роста эпителиальных клеток, полипов, карциномы молочной железы, колоректальной карциномы, карциномы легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, почек, желудка, мочевого пузыря, печени, пищевода и яичек.

[00078] В некоторых вариантах осуществления изобретение

относится к способам профилактики злокачественного новообразования или гиперплазии желудочно-кишечного тракта или профилактики рецидивирования злокачественного новообразования или гиперплазии желудочно-кишечного тракта у нуждающегося в этом пациента, включающим введение пациенту эффективного количества композиции или пероральной дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование или гиперплазия представляет собой колоректальный рак, кишечные полипы или предзлокачественный или метастатический рост эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления композицию или пероральную дозированную форму вводят одновременно или последовательно с эффективным количеством ингибитором ЦОГ-2. Примеры высокоселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 включают эторикоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб, валдекоксиб, целекоксиб (Celebrex®), сулиндак, диклофенак, мелоксикам и этодолак. Неселективные НПВС, ингибирующие ЦОГ-2, включают напроксен, ибупрофен, салицилат натрия и дифлунизал. В рамках изобретения термин "профилактика" означает прекращение, задержку дебюта (т.е. в период перед клинической манифестацией заболевания) или рецидивирования злокачественного новообразования или гиперплазии и/или снижение риска развития злокачественного новообразования или гиперплазии относительно пациента, которого не лечили композицией, представленной в настоящем описании.

[00079] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов детского возраста с использованием композиций и пероральных дозированных форм, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения нарушений желудочно-кишечного тракта у пациента детского возраста, которому диагностировали одно или более нарушений или состояний желудочно-кишечного тракта, где способ включает введение пациенту эффективного количества композиции или пероральной дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к

способам применения композиций и пероральных дозированных форм для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта, включая, в качестве неограничивающих примеров, нарушения моторики ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, синдром раздраженного кишечника с преобладающим запором (IBS-c), синдром раздраженного кишечника смешанного типа (IBS-m), хронический запор, хронический идиопатический запор, индуцированный опиоидами запор, послеоперационный запор (послеоперационную непроходимость кишечника), запор, ассоциированный с невропатическими нарушениями, запор, ассоциированный с кистозным фиброзом или заболеванием щитовидной железы, диспепсию (включая функциональную диспепсию или неязвенную диспепсию), гастропарез, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, функциональную изжогу, хроническую псевдонепроходимость кишечника (или псевдонепроходимость толстого кишечника), висцеральную боль, абдоминальная боль, тазовую боль, боль, ассоциированную с анальной трещиной, боль, ассоциированную с вульводинией, боль, ассоциированную с эндометриозом, боль, ассоциированную с фибромиалгией, функциональную абдоминальная боль, боль, ассоциированную с интерстициальным циститом, дивертикулит, боль, ассоциированную с дивертикулитом, и боль, ассоциированную с целиакией. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения IBS-c, IBS-m или хронического запора (например, хронического идиопатического запора) у пациентов детского возраста с использованием композиций и пероральных дозированных форм, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения IBS-c у нуждающихся в этом пациентов детского возраста. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения хронического идиопатического запора у нуждающихся в этом пациентов детского возраста.

[00080] В некоторых вариантах осуществления способ

предназначен для лечения или облегчения боли, включающего введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества композиции, представленной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления боль выбрана из висцеральной боли, абдоминальной боли, тазовой боли или боли, ассоциированной с нарушениями желудочно-кишечного тракта, венерическими заболеваниями, синдромом болезненного мочевого пузыря, боли, ассоциированной с дивертикулитом, простатита, боли в яичках, эндометриоза, вульводинии, боли в прямой кишке или интерстициального цистита. В некоторых вариантах осуществления боль выбрана из тазовой боли, боли, ассоциированной с проктитом, боли, ассоциированной с анальной трещиной, боли, ассоциированной с вульводинией, боли, ассоциированной с эндометриозом, боли, ассоциированной с фибромиалгией, функциональной абдоминальной боли, боли, ассоциированной с интерстициальным циститом, боли, ассоциированной с венерическим заболеванием, дивертикулита, боли, ассоциированной с дивертикулитом, и боли, ассоциированной с целиакией.

[00081]

[00082] В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных доз линаклотида для взрослых людей составляет от 25 мкг до 6 мг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от 15 мкг до 2 мг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз для взрослых людей составляет от 15 мкг до 1 мг в сутки перорально (например, 15 мкг, 30 мкг, 50 мкг, 72 мкг, 100 мкг, 145 мкг, 150 мкг,200 мкг, 250 мкг, 290 мкг,300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 579 мкг, 600 мкг, 650 мкг, 700 мкг, 750 мкг, 800 мкг, 850 мкг, 900 мкг, 950 мкг или 1 мг).В некоторых вариантах осуществления диапазон доз для взрослых людей составляет от 30 мкг до 300 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от 100 мкг до 600 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 30 мкг, 100 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг или 600 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 50 мкг

линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 100 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 145 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 200 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 290 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 300 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 500 мкг линаклотида в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 600 мкг линаклотида в сутки перорально.

[00083] В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,05 мкг до 2 мг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,05 мкг до 100 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 90 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 50 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 25 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 10 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 5 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг о 1 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления диапазон эффективных педиатрических доз линаклотида составляет от 0,1 мкг до 0,5 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 0,1 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах

осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 0,15 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 0,25 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 0,5 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 3,5 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 15 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 36 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 45 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 60 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления эффективная педиатрическая доза линаклотида составляет 90 мкг в сутки перорально. В некоторых вариантах осуществления стандартная дозированная форма и суточная доза эквивалентны.

[00084] В некоторых вариантах осуществления стандартную дозированную форму вводят с пищей в любое время дня, без пищи в любое время дня, с пищей после голодания в течение ночи (например, с завтраком). В некоторых вариантах осуществления стандартную дозированную форму вводят раз в сутки, дважды в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления одна, две или три стандартные дозированные формы будут содержать суточную пероральную дозу линаклотида. Определение точного количества соединения, вводимого пациенту, будет обязанностью лечащего врача. Однако, используемая доза будет зависеть от ряда факторов, включая возраст и пол пациента, конкретное нарушение, подвергаемое лечению, и его тяжесть.

[00085] В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления композиция состоит, по существу, из эффективного количества линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция

состоит из эффективного количества линаклотида.

[00086] В некоторых вариантах осуществления композиции вводят напрямую пациенту, например, в форме таблетки с отсроченным высвобождением или капсулы с отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композиции разводят, размельчают и/или смешивают с пищей или напитком перед введением пациентам (например, пожилым пациентам или пациентам детского возраста). В некоторых вариантах осуществления композицию растворяют или размельчают в жидкости, растворе или жидкости, необязательно, содержащей стабилизаторы, консерванты, подсластители или т.п. и т.д. перед введением пациенту (например, пожилому пациенту или пациенту детского возраста). В некоторых вариантах осуществления композиция является композицией для многократного введения, т.е. содержит две, три, пять, семь, десять, пятнадцать, двадцать, двадцать пять, тридцать, сорок, пятьдесят, шестьдесят, семьдесят, восемьдесят, девяносто или более суточных доз линаклотида.

[00087] В других вариантах осуществления композиции вводят как часть комбинированного лечения. Например, композицию можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами или способами терапии, которые используют в лечении, профилактике, супрессии и/или улучшении заболеваний или состояний, в случае которых используют соединения по изобретению. Линаклотид можно совместно вводить или совместно составлять с другими лекарственными средствами. В одном из вариантов осуществления композицию линаклотида можно вводить совместно с другими лекарственными средствами, используемыми для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта, включая, в качестве неограничивающих примеров, супрессоры кислоты желудочного сока, такие как агонисты H2-гистаминовых рецепторов (H2A) и/или ингибиторы протонной помпы (PPI). В одном из вариантов осуществления композицию линаклотида можно вводить совместно с другими лекарственными средствами, используемыми для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта, включая 5-ASA, такие как месаламин.

[00088] Такие другие лекарственные средства можно вводить

общеупотребительным путем и в общеупотребительном количестве одновременно или последовательно с соединением по изобретению. Если соединение по настоящему изобретению используют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, можно использовать фармацевтическую стандартную дозированную форму, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по изобретению. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, также содержащие один или более других активных компонентов в дополнение к соединению по изобретению.

[00089] Для оценки биологической активности композиции линаклотида можно использовать несколько способов, включая, в качестве неограничивающих примеров, иммунологические анализы (например, твердофазный иммуноферментный анализ), радиоиммунологические анализы, иммунорадиометрические анализы, электрофорез в геле (например, электрофорез в ПААГ в присутствие SDS), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и/или высокоэффективный капиллярный электрофорез (HPCE). В некоторых вариантах осуществления биологическую активность композиции оценивают способом, включающим фиксацию линаклотида, инкубацию линаклотида с гуанилатциклазой С (GCC), инкубацию GCC-связанного линаклотида с антителами против GCC, инкубацию связанного с антителом против GCC линаклотида с флуоресцентно мечеными антителами против антител против GCC и детекцию линаклотида, связанного с антителами против GCC, посредством измерения интенсивности флуоресценции с помощью спектрофотометра для чтения планшетов. Затем можно вычислять концентрацию лекарственного средства с учетом флуоресценции раствора.

[00090] Например, биологическую активность композиций линаклотида можно оценивать и количественно анализировать следующим способом, хотя доступны и другие способы. Композицию добавляют в мерную колбу, содержащую 60 мл фосфатного буфера, имеющего pH 4,5, и колбу встряхивают в течение 60 минут. Затем удаляют 0,2 мл супернатанта и добавляют его в одну или более лунок 96-луночного планшета, покрытого рецепторами GC-C. Планшет

плотно закрывают и инкубируют при 37°C в течение 2 ч. К концу инкубации образец удаляют, а планшет промывают фосфатно-солевым буфером (PBS). Затем связанный линаклотид инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре с GC-C (например, доступной в Sigma-Aldrich Inc.), меченой флуоресцеин изоцианатом (FITC) в блокирующем буфере. После инкубации лунку промывают PBS. Определяют интенсивность флуоресценции конечного продукта, например, с помощью спектрофотометра для чтения планшетов. Затем вычисляют концентрацию линаклотида с учетом флуоресценции раствора.

[00091] ***B. Композиции с отсроченным высвобождением***

[00092] Настоящее изобретение относится к пероральным дозированным формам линаклотида с отсроченным высвобождением (в совокупности, "DR"). Фармацевтические композиции с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению относятся к стабильным, твердым, пероральным дозированным формам линаклотида с отсроченным высвобождением линаклотида в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени единственным одобренным составом линаклотида является капсула с немедленным высвобождением ("IR"). Эти дозированные формы IR высвобождают большую часть или весь линаклотид, содержащийся в них, в верхних отделах ЖКТ. В свою очередь, это вызывает активацию рецептора GC-C и секрецию жидкости в верхних отделах ЖКТ и, в меньшей степени, в нижних отделах ЖКТ. Разница между активацией и секрецией жидкости в верхних и нижних отделах ЖКТ под действием дозированной формы IR частично является результатом того, что линаклотид (высвобожденный из дозированной формы) подвергается протеолитическому расщеплению и утрачивает некоторую или всю способность активировать рецепторы GC-C, в частности, к тому времени, когда он достигает нижних отделов ЖКТ (таких как подвздошная кишка, терминальный отдел подвздошной кишки, илеоцекальный клапан или толстый кишечник).

[00093] В некоторых вариантах осуществления линаклотид присутствует в композиции в количестве от 30 мкг до 1000 мкг. Например, в некоторых вариантах осуществления линаклотид

присутствует в количестве приблизительно 30 мкг, приблизительно 100 мкг, приблизительно 300 мкг, приблизительно 500 мкг, приблизительно 600 мкг или приблизительно 1000 мкг или присутствует в количестве 100 мкг, 300 мкг, 500 мкг, 600 мкг или 1000 мкг.

[00094] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-2% масс. аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина или любой их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-2% или 0,5-1,5% масс. гистидина. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-3% масс. соли катиона, выбранного из группы, состоящей из кальция, калия, магния, цинка, алюминия, марганца, хрома, кобальта, никеля, бария и натрия или любой их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-3% масс. соли кальция. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-2% или 0,2-0,8% масс. дигидрата хлорида кальция. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит 0-5%, 1-3% или 1-1,88% масс. поливинилового спирта (PVA).

[00095] В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер имеет pH растворения по меньшей мере 6,0, по меньшей мере 6,5 или по меньшей мере 7,0. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер содержит сополимеры метилакрилата-метакриловой кислоты (например, Эудражит®). В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® S100.В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® L100.В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер состоит, по существу, из Эудражит® S100.В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер

содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100 в соотношении от 1:1 до 6:1 (S100:L100), в соотношении от 4,5:1 до 5,5:1 (S100:L100) или в соотношении 4,875:1 (S100:L100) по массе.

[00096] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит таблетку с растворяющимся в кишечнике покрытием. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит:

Ca^{2+};

гистидин; и

поливиниловый спирт (PVA).

[00097] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит защитную полимерную пленку или подпокрытие. В некоторых вариантах осуществления подпокрытие содержит Opadry II®.

[00098] Дозированные формы DR, представленные в настоящем описании, высвобождают большую часть или весь линаклотид, содержащийся в ней, в нижних отделах ЖКТ, например, проксимально к илеоцекальному клапану или в толстом кишечнике (и с меньшим высвобождением в желудке, двенадцатиперстной кишке и/или тощей кишке или без него). Таким образом, с помощью дозированных форм по изобретению можно достигать меньшей общей секреции жидкости в верхних отделах ЖКТ, чем с помощью дозированных форм IR, при одновременном улучшении или поддержании превосходной эффективности при лечении нарушения (например, нарушения ЖКТ, такого как IBS-c, или симптомов, ассоциированных с нарушением, таких как абдоминальная боль). Пациенты с IBS сообщают об абдоминальной боли в левом нижнем квадранте как о симптоме их нарушения, таким образом, полагают, что источником боли при IBS является толстый кишечник. Кроме того, считают, что дозированные формы DR идеально подходят для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с нижними отделами ЖКТ. Т.к. дозированные формы

DR не будут высвобождать какую-либо часть (или небольшую процентную долю) линаклотида в желудке и верхних отделах ЖКТ (что может вызывать быстрое расщепление линаклотида в кишечнике), некоторые предпочтительные варианты осуществления дозированной формы DR будут включать низкие дозы линаклотида (по сравнению с количествами в одобренной форме IR), но будут сохранять те же уровни эффективности, что и IR, при лечении симптомов ЖКТ. Нарушения, подходящие для лечения с использованием композиций с отсроченным высвобождением у нуждающегося в этом пациента, включают синдром раздраженного кишечника (IBS), запор, синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-c), синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-d), смешанный IBS (IBS-m), неклассифицированный IBS (IBS-u), хронический идиопатический запор (CIC), дивертикулит, язвенный колит, функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, функциональную изжогу, диспепсию, висцеральную боль, абдоминальную боль, гастропарез, хроническую псевдонепроходимость кишечника, псевдонепроходимость толстого кишечника, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, синдром гиперактивного мочевого пузыря, гиперчувствительность мочевого пузыря или колит-индуцированную афферентную гиперактивность мочевого пузыря. Симптомы, подходящие для лечения с использованием композиций с отсроченным высвобождением, включают абдоминальную боль, дискомфорт или вздутие живота или висцеральную боль, например, у пациента без запора.

[00099] В целом, рецептор гуанилатциклазы C (GC-C) является трансмембранным рецептором, локализованным на апикальной поверхности эпителиальных клеток желудка, кишечника и нижних отделов ЖКТ. Рецептор содержит внеклеточный лиганд-связывающий домен, одну трансмембранную область и С-концевой гуанилилциклазный домен. Когда лиганд связывается с внеклеточным доменом GC-C, внутриклеточный каталитический домен катализует продукцию цГМФ из ГТФ. *In vivo* это повышение внутриклеточного цГМФ инициирует каскад событий, приводящих, в частности, к повышенной секреции хлорида и бикарбоната в просвете кишечника,

повышению pH в просвете, снижению абсорбции натрия в просвете, повышению секреции жидкости и ускорению кишечного транзита. цГМФ секретируется из эпителия в двух направлениях, в подслизистую оболочку и в просвет. В норме pH ЖКТ постепенно повышается от желудка (pH 1,5-3) к терминальному отделу подвздошной кишки (pH 7-8) до его снижения в толстом кишечнике до pH 5,5-7,0. Кроме того, растет количество доказательств того, что мощные анальгезирующие эффекты линаклотида *in vivo* опосредованы путем, связывающим внеклеточный цГМФ, секретируемый IEC (эпителиальными клетками кишечника) в подслизистую оболочку после активации пути GC-C/цГМФ линаклотидом, с измененной функцией ноцицепторов толстого кишечника, что приводит к периферической анальгезии.

[000100] Линаклотид связывается с кишечным рецептором GC-C, являющимся регулятором водно-электролитного баланса в кишечнике. Линаклотид является пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности Cys_1 Cys_2 Glu_3 Tyr_4 Cys_5 Cys_6 Asn_7 Pro_8 Ala_9 Cys_{10} Thr_{11} Gly_{12} Cys_{13} Tyr_{14}. В композиции можно использовать любую желаемую форму линаклотида, например, любую фармацевтически приемлемую соль или гидрат пептида, любую его выделенную и/или очищенную форму или любую его дисульфидную форму. Линаклотид содержит дисульфидные связи между Cys_1 и Cys_6, Cys_2 и Cys_{10} и Cys_5 и Cys_{13}.

[000101] В некоторых вариантах осуществления композиция DR содержит таблетки с растворяющимся в кишечнике покрытием, содержащие ядро таблетки с немедленным высвобождением, содержащее однократную дозу линаклотида, растворяющегося только при pH дистального сегмента кишечника. В некоторых вариантах осуществления растворяющееся в кишечнике или функциональное покрытие содержит pH-чувствительный полимер.

[000102] pH-чувствительный полимер выбирают с учетом порогового значения pH (или pH растворения), соответствующего pH части ЖКТ, в которой растворение является желательным. Таким образом, в одном из вариантов осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие содержит pH-чувствительный полимер, имеющий профиль растворения pH по меньшей мере 6,0, например, pH по меньшей мере 6,2, pH по меньшей мере 6,4,pH по меньшей мере 6,5,

pH по меньшей мере 6,6, pH по меньшей мере 6,8, pH по меньшей мере 7,0, pH по меньшей мере 7,2, pH по меньшей мере 7,4, pH по меньшей мере 7,6 или выше.

[000103] В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер выбран из сополимеров метилакрилата-метакриловой кислоты (например, Эудражит®); ацетатсукцината целлюлозы (CAS); фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); PVA; PVP; PVP-LP, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS); фталата поливинилацетата (PVAP); сополимеров метилметакрилата-метакриловой кислоты; альгината натрия и стеариновой кислоты; гуаровой камеди и карбомеров. В дополнительных вариантах осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие выбрано из Эудражит® FS30D, PlasAcryl®, Эудражит® S100, Эудражит®L100, Эудражит®L100-55, Эудражит® L30D-55, Эудражит® S, Эудражит®RL30D, Эудражит®RS30D, Эудражит® RS, Эудражит® EC или их смеси. В одном из вариантов осуществления pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® S100. В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® L100. В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер состоит, по существу, из Эудражит® S100. В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100. В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100 в соотношении от 1:1 до 6:1 (S100:L100) по массе. В другом варианте осуществления pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100 в соотношении от 4,5:1 до 5,5:1 (S100:L100) по массе. В одном конкретном варианте осуществления pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100 в соотношении 4,875:1 (S100:L100) по массе.

[000104] В еще одном варианте осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие имеет среднюю толщину по меньшей мере 40 мкм, например, по меньшей мере 45 мкм, по меньшей мере 50 мкм, по меньшей мере 55 мкм, по меньшей мере 60 мкм, по меньшей мере 65 мкм, по меньшей мере 70 мкм, по меньшей мере 75 мкм, по

меньшей мере 80 мкм, по меньшей мере 85 мкм, по меньшей мере 90 мкм, по меньшей мере 95 мкм, по меньшей мере 100 мкм, по меньшей мере 105 мкм, по меньшей мере 110 мкм, по меньшей мере 115 мкм или по меньшей мере 120 мкм. В другом варианте осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие имеет среднюю толщину от 55 мкм до 100 мкм. В другом варианте осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие имеет среднюю толщину от 65 мкм до 95 мкм. В конкретном варианте осуществления растворяющееся в кишечнике покрытие имеет среднюю толщину приблизительно от 75 мкм до 85 мкм.

[000105] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит по меньшей мере 1,25% (масс./масс.) PVA, например, по меньшей мере 1,49% (масс./масс.) PVA. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит по меньшей мере 0,44% (масс./масс.) $CaCl_2$, например, по меньшей мере 0,71% (масс./масс.) $CaCl_2$. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит по меньшей мере 0,93% (масс./масс.) гистидина, например, по меньшей мере 1,49% (масс./масс.) гистидина.

[000106] Композиции с отсроченным высвобождением могут включать любое эффективное количество линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 0,05 мкг до 6 мг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 1 мкг до 2 мг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 25 мкг до 2 мг линаклотида, например, от 50 мкг до 1 мг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 0,1 мкг до 90 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 0,1 мкг до 45 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 0,1 мкг до 25 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит от 30 мкг до 300 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 0,05 мкг, 0,1 мкг, 0,15 мкг, 0,25 мкг, 0,5 мкг, 0,75 мкг, 1 мкг, 1,5 мкг, 2 мкг, 2,5 мкг, 3

мкг, 3,5 мкг, 4 мкг, 4,5 мкг, 5 мкг, 7,5 мкг, 9мкг, 10 мкг, 15 мкг, 20 мкг, 25 мкг, 30 мкг, 35 мкг, 36 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 50 мкг, 60 мкг, 72 мкг, 75 мкг, 90 мкг, 100 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 250 мкг, 290 мкг,300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 579 мкг, 600 мкг, 650 мкг, 700 мкг, 750 мкг, 800 мкг, 850 мкг, 900 мкг, 950 мкг или 1 мг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 100 мкг до 600 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 30 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 150 мкг, 290 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг или 600 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 9 мкг, 10 мкг, 15 мкг, 36 мкг, 72 мкг, 75 мкг, 145 мкг, 290 мкг, 579 мкг или 600 мкг линаклотида.

[000107] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 30 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 50 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 100 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 145 мкг линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 300 мкг линаклотида.

[000108] В некоторых вариантах осуществления обнаружено, что стабильность композиций линаклотида с отсроченным высвобождением можно повышать или улучшать посредством включения в композиции подходящего количества стерически затрудненного первичного аминного компонента (например, аминокислоты), катионного компонента (например, катиона металла) и/или полимерного компонента. Эти компоненты повышают стабильность композиций линаклотида с отсроченным высвобождением, например, посредством предотвращения, уменьшения и/или снижения деградации линаклотида в композиции (например, по причине вызываемых влагой реакций деградации, например, реакций гидролиза, дезамидирования и/или мультимеризации). Например, в некоторых вариантах осуществления обнаружено, что добавление или включение подходящего количества катиона (например, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+}) в композицию повышает стабильность композиции в условиях окислительной деградации линаклотида. Кроме того, в некоторых

вариантах осуществления обнаружено, что включение подходящего количества стерически затрудненного первичного амина, например, в форме аминокислоты (например, гистидина), в композицию повышает стабильность композиции в условиях, например, нуклеофильного добавления формальдегида или эквивалента формальдегида на N-конец линаклотида, например, действуя в качестве скавенджера и/или забуферивая композицию. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления обнаружено, что включение в композицию и стерически затрудненного первичного амина (например, гистидина) и катиона (например, Ca^{2+}) в подходящих количествах повышает стабильность композиции в условиях образования продуктов гидролиза линаклотида и формальдегидных (Cys^{1}-IMD) продуктов линаклотида. В некоторых вариантах осуществления также обнаружено, что включение подходящего количества полимера (например, поливинилпирролидона или поливинилового спирта) в композицию с отсроченным высвобождением повышает стабильность композиции, например, снижая подвижность и/или реакционную способность линаклотида в композиции, например, посредством образования комплекса или матрицы (например, стеклообразной и/или твердой матрицы) с линаклотидом (например, посредством реакции стеклования), предотвращения или уменьшения образования водородных связей между линаклотидом и молекулами воды и/или повышения трехмерной структурной целостности линаклотида.

[000109] В связи с этим, в некоторых вариантах осуществления обнаружено, что комбинирование линаклотида в фармацевтической композиции с отсроченным высвобождением с конкретными концентрациями или молярными соотношениями катиона и стерически затрудненного первичного амина вызывает синергическое повышение или улучшение стабильности линаклотида в композиции, например по сравнению со схожими композициями, не содержащими катион и/или стерически затрудненный первичный амин и/или те же концентрации этих компонентов. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать любое стабилизирующее количество стерически затрудненного первичного амина. В других вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение

стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 400:1 до 1:1. В дополнительных вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 200:1 до 50:1. В других вариантах осуществления композиция может иметь молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина (например, аминокислоты) и линаклотида от 100:1 до 1:100. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 1:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 90:1 до 2:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 80:1 до 5:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 70:1 до 10:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 60:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 50:1 до 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 40:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 25:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 50:1. В некоторых вариантах

осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида от 100:1 до 70:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 5:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 10:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 25:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение стерически затрудненного первичного амина и линаклотида по меньшей мере 40:1.

[000110] Подходящими стерически затрудненными первичными аминами для включения в композицию с отсроченным высвобождением являются, например, природные аминокислоты (например, аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, меглюмин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, валин), синтетические аминокислоты (например, лантионин, теанин или 1-аминоциклогексан), аминосахара (например, хитозан или глюкозамин) или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из

лейцина, изолейцина, аспарагина, глутамина, глутаминовой кислоты, гистидина, цистеина, аланина, серина, треонина, тирозина, пролина, триптофана или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, метионина, аланина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, аланина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, метионина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислоту, выбранную из лейцина, метионина, аланина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит лейцин, метионин или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит лейцин, изолейцин или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит лейцин, аланин или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит лейцин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит изолейцин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит метионин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аланин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит гистидин.

[000111] Композиция с отсроченным высвобождением может содержать любое стабилизирующее количество катиона (например, катиона металла). В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 300:1 до 1:1. В дополнительных вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 250:1 до 30:1. В других вариантах осуществления композиция может иметь молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 1:100. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 и 1:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 90:1 до 2:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от

80:1 до 5:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 70:1 до 10:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 60:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 50:1 до 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 40:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 25:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 50:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида от 100:1 до 70:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 5:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 10:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 20:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 25:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 30:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет молярное соотношение катиона и линаклотида по меньшей мере 60:1.

[000112] В композицию можно включать любые подходящие катионы, например, любой подходящий катион металла или органический катион. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит катион металла, выбранный из кальция, калия, магния, цинка, алюминия, железа, олова, марганца, хрома, кобальта, никеля, бария, натрия или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит катион металла, выбранный из кальция, калия, магния, цинка, алюминия, марганца, хрома, кобальта, никеля, бария, натрия или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит катион металла, выбранный из алюминия, кальция, калия, натрия, магния, марганца, цинка или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит катион металла, выбранный из кальция, магния, марганца, цинка или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит двухвалентный катион металла. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит двухвалентный катион металла, выбранный из Al^{3+},Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+} или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Mg^{2+}. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Ca^{2+}. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Zn^{2+}. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит алюминий.

[000113] Кроме того, катион металла можно добавлять в композицию в любой подходящей форме, например, любой фармацевтически приемлемой соли с любым подходящим противоионом. Подходящие соли металлов включают, например, хлорид кальция, карбонат кальция, ацетат кальция, хлорид магния, ацетат магния, ацетат цинка, хлорид цинка или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит хлорид кальция, хлорид магния, ацетат цинка или любую их комбинацию или смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит хлорид кальция. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит хлорид магния. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ацетат цинка. Подходящие органические катионы включают, например, гидроксид аммония, D-аргинин, L-аргинин, трет-

бутиламин, гидрат ацетата кальция, карбонат кальция, DL-малат кальция, гидроксид кальция, холин, этаноламин, этилендиамин, глицин, L-гистидин, L-лизин, гидроксид магния, N-метил-D-глюкамин, гидрохлорид L-орнитина, гидроксид калия, гидрохлорид прокаина, L-пролин, пиридоксин, L-серин, гидроксид натрия, DL-триптофан, трометамин, L-тирозин, L-валин, карнитин, таурин, креатин малат, альфа-кетоглутарат аргинина, альфа-кетоглутарат орнитина, ацетат спермина, хлорид спермидина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления органический катион выбран из группы, состоящей из N-метил D-глюкамина, холина, аргинина, лизина, прокаина, трометамина (TRIS), спермина, N-метил-морфолина, глюкозамин, N,N-бис(2-гидроксиэтил)глицина, диазабициклоундецена, креатинина, этилового эфира аргинина, амантадина, римантадина, орнитина, таурина и цитруллина или любой их комбинации или смеси.

[000114] Композиция может содержать любое стабилизирующее количество полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 дл 25% масс. полимера относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 10% масс. полимера относительно общей массы композиции.

[000115] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 2 до 4% по массе полимера относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 75% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 55% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 35% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 30% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 25% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 25% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 5 до 25% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 10 до 25% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 15 до 25% масс. полимера. В некоторых

вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 22% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 22% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 5 до 22% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 10 до 22% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 20% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 20% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 5 до 20% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 10 до 20% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 15% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 10% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 5% масс. полимера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 95% масс., например, от 5 до 95% масс., от 15 до 95% масс., от 25 до 95% масс., от 35 до 95% масс., от 45 до 95% масс., от 0,1 до 85% масс., от 1 до 85% масс., от 5 до 85% масс., от 15 до 85% масс., от 25 до 85% масс., от 35 до 85% масс., от 0,1 до 80% масс., от 1 до 80% масс., от 5 до 80% масс., от 15 до 80% масс., от 25 до 80% масс., от 35 до 80% масс., от 0,1 до 75% масс., от 1 до 75% масс., от 5 до 75% масс., от 15 до 75% масс., от 25 до 75% масс., от 35 до 75% масс., от 0,1 до 65% масс., от 1 до 65% масс., от 5 до 65% масс., от 15 до 65% масс., от 25 до 65% масс., от 35 до 65% масс., от 0,1 до 60% масс., от 1 до 60% масс., от 5 до 60% масс., от 15 до 60% масс., от 25 до 60% масс. или от 35 до 60% масс. полимера.

[000116] В некоторых вариантах осуществления полимер в композиции с отсроченным высвобождением действует как стабилизатор, защитное покрытие или пленкообразующее средство. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет молярное соотношение полимера (например, PVP или PVA) и линаклотида от 80:1 до 300:1, например, от 100:1 до 200:1, от 110:1 до 190:1 или даже от 120:1 до 180:1. В

некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет молярное соотношение полимера (например, PVP или PVA) и линаклотида более приблизительно 80:1, например, более приблизительно 100:1 или даже более приблизительно 120:1. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет массовое соотношение полимера (например, PVP или PVA) и линаклотида от 10:1 до 300:1, например, от 80:1 до 200:1, от 100:1 до 180:1 или даже от 110:1 до 150:1. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет массовое соотношение полимера (например, PVP или PVA) и линаклотида от 100:1 до 500:1, например, от 200:1 до 400:1, от 250:1 до 350:1 или даже от 300:1 до 350:1.

[000117] Подходящими полимерами для включения в композиции с отсроченным высвобождением являются, например, поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA), поливиниловый спирт с низким содержанием пероксида (PVA-LP), гидроксилпропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксилпропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза, полимеры метакрилата, циклодекстрин, декстрин, декстран, полиакриловая кислота, хитозан, гуаровая камедь, ксантановая камедь, полиэтиленоксид (например, полиэтилен-полипропиленоксид), поли(винилсульфонат натрия), полиэтиленгликоль, поли(аргинин), поликарбофил, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, полоксамер (например, продукты Pluronic®, доступные в BASF), альгинат, трегалоза, сахароза, инулин или их комбинация или смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полимер, выбранный из PVP, PVA, полимеров метакрилата, циклодекстрина, декстрана, полиакриловой кислоты, хитозана, гуаровой камеди, ксантановой камеди, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, поли(аргинина), поликарбофила, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата, полоксамера или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит PVP, PVA, полиэтиленоксид или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит PVP, PVA или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит PVP. В некоторых вариантах

осуществления композиция содержит PVA.

[000118] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит два или более стабилизирующих средства. Например, композиция может включать стабилизирующее количество полимера и стабилизирующее количество стерически затрудненного первичного амина. Кроме того, композиция может включать стабилизирующее количество полимера и стабилизирующее количество катиона (например, катиона металла). Кроме того, композиция может включать стабилизирующее количество стерически затрудненного первичного амина и стабилизирующее количество катиона (например, катиона металла). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество полимера, стабилизирующее количество стерически затрудненного первичного амина и стабилизирующее количество катиона (например, катиона металла).

[000119] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из гистидина, аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество лейцина, изолейцина, метионина, аланина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество гистидина.

[000120] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит стабилизирующее количество

PVA и стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество лейцина, изолейцина, метионина, аланина или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество лейцина.

[000121] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество катиона (например, катиона металла). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество двухвалентного катиона металла. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} или их соли или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество Ca^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество Mg^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP и стабилизирующее количество Zn^{2+} или его соли.

[000122] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество катиона (например, катиона

металла). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество двухвалентного катиона металла. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} или их соли или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество Ca^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество Mg^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA и стабилизирующее количество Zn^{2+} или его соли.

[000123] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из лейцина, изолейцина, метионина, аланина, и стабилизирующее количество двухвалентного катиона металла, выбранного из Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} или их соли, или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из лейцина и изолейцина, и стабилизирующее количество двухвалентного катиона металла, выбранного из Mg^{2+}, Ca^{2+} или их соли, или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество аминокислоты, выбранной из лейцина или метионина, и стабилизирующее количество двухвалентного катиона металла, выбранного из Ca^{2+}, Zn^{2+} или их соли, или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Ca^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество катиона и стабилизирующее количество стерически затрудненного первичного амина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит катион и стерически затрудненный первичный амин в молярном соотношении катион:стерически затрудненный первичный амин (например, Ca^{2+}:лейцин) по меньшей мере 1,5:1, например, по меньшей мере

2:1, по меньшей мере 2,5:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 4:1 или даже по меньшей мере 5:1 (например, молярном соотношении от 1,5:1 до 5:1, например, от 2:1 до 4:1).

[000124] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит (i) стабилизирующее количество PVP или PVA, (ii) стабилизирующее количество лейцина, изолейцина, метионина, аланина и (iii) стабилизирующее количество Mg^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} или их соли, или их комбинации или смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество катиона металла. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA, стабилизирующее количество гистидина и стабилизирующее количество Ca^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Mg^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVP, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Zn^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Ca^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Mg^{2+} или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабилизирующее количество PVA, стабилизирующее количество лейцина и стабилизирующее количество Zn^{2+} или его соли.

[000125] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 0,1 до 30% масс. полимера, (ii) стерически затрудненный первичный амин (например, аминокислоту) в молярном соотношении первичного амина и линаклотида от 100:1 до 10:1, и (iii) катион (например, катион металла) в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 5 до 25% масс.

полимера, (ii) стерически затрудненный первичный амин (например, аминокислоту) в молярном соотношении первичного амина и линаклотида 100:1 и 30:1 (например, от 60:1 до 30:1 или даже от 50:1 до 30:1), и (iii) катион (например, катион металла) в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 0,1 до 30% масс. полимера, выбранного из PVP и PVA, (ii) аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, аланина и метионина в молярном соотношении аминокислоты и линаклотида от 100:1 до 10:1, и (iii) катион металла, выбранный из Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 5 до 25% масс. полимера, выбранного из PVP и PVA, (ii) аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, аланина и метионина, в молярном соотношении аминокислоты и линаклотида от 100:1 до 30:1 (например, от 60:1 до 30:1), и (iii) катион металла, выбранный из Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 0,1 до 30% масс. (например, от 5 до 25% масс.) PVP или PVA, (ii) лейцин в молярном соотношении лейцина и линаклотида от 100:1 до 30:1 (например, от 60:1 до 30:1 или даже от 50:1 до 30:1), и (iii) Ca^{2+} в молярном соотношении Ca^{2+} и линаклотид от 100:1 до 60:1.

[000126] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 45 до 99% масс. полимера, (ii) стерически затрудненный первичный амин (например, аминокислоту) в молярном соотношении первичного амина и линаклотида от 100:1 до 10:1, и (iii) катион (например, катион металла) в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 45 до 70% масс. полимера, (ii) стерически затрудненный первичный амин (например, аминокислоту) в молярном соотношении первичного амина и линаклотида от 100:1 до 30:1 (например, от 60:1 до 30:1 или даже от 50:1 до 30:1), и (iii) катион (например, катион металла) в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 45

до 99% масс. полимера, выбранного из PVP и PVA, (ii) аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, аланина и метионина, в молярном соотношении аминокислоты и линаклотида от 100:1 до 10:1, и (iii) катион металла, выбранный из Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 40:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 45 до 70% масс. полимера, выбранного из PVP и PVA, (ii) аминокислоту, выбранную из лейцина, изолейцина, аланина и метионина, в молярном соотношении аминокислоты и линаклотида от 100:1 до 30:1 (например, от 60:1 до 30:1), и (iii) катион металла, выбранный из Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, в молярном соотношении катиона и линаклотида от 100:1 до 60:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (i) от 45 до 99% масс. (например, от 45 до 70% масс.) PVP или PVA, (ii) лейцин в молярном соотношении лейцина и линаклотида от 100:1 до 30:1 (например, от 60:1 до 30:1 или даже от 50:1 до 30:1), и (iii) Ca^{2+} в молярном соотношении Ca^{2+} и линаклотида от 100:1 до 60:1.

[000127] Композиция с отсроченным высвобождением (например, таблетка с отсроченным высвобождением) также может содержать любой один или более наполнителей. Подходящие наполнители включают, в качестве неограничивающих примеров, крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, гидроксилпропилметилцеллюлозу, фруктозу, метилцеллюлозу, декстраты, декстрозу, декстран, лактитол, мальтозы, сахарозу, сорбит, изомальт, пептизированный крахмал, дифосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, желатин, трегалозу, эритрит, мальтит, лактозу, глюкозу или их комбинацию или смесь. В некоторых вариантах осуществления наполнитель является изомальтом. В некоторых вариантах осуществления наполнитель является желатином. В некоторых вариантах осуществления наполнитель является маннитом. В некоторых вариантах осуществления наполнитель является пептизированным крахмалом. В некоторых вариантах осуществления наполнитель является микрокристаллической целлюлозой.

[000128] Композиция с отсроченным высвобождением (например, таблетка с отсроченным высвобождением) может содержать любую

подходящую концентрацию наполнителя. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 0,1-99% по массе относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 1-95% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 10-90% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 20-90% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 25-85% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 30-80% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 40-70% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 10-60% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, например, композиция содержит один или более наполнителей в концентрации 20-50% масс. наполнителей относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более наполнителей в концентрации по меньшей мере 20% масс., например, по меньшей мере 40% масс., по меньшей мере 60% масс., по меньшей мере 70% масс., по меньшей мере 80% масс. или по меньшей мере 90% масс. относительно общей массы композиции.

[000129] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением (например, пленка с отсроченным высвобождением) содержит один или более пластификаторов. Подходящие пластификаторы включают, в качестве неограничивающих

примеров, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, монацетин, диацетин, триацетин, диметилфталат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацинат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триэтилацетилцитрат, касторовое масло, ацетилированные моноглицериды, сорбит или их комбинации. В иллюстративных вариантах осуществления концентрация пластификатора в составе может составлять от приблизительно 0 до приблизительно 30% масс., например, от приблизительно 1 до приблизительно 20% масс., от приблизительно 0 до приблизительно 10% масс., от приблизительно 1 до приблизительно 5% масс. или даже от 0 до приблизительно 4% масс.

[000130] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит пленкообразующее средство, водорастворимый полимер, pH-чувствительный полимер, биодеградируемый полимер или их комбинацию. Водорастворимые, pH-чувствительные или биодеградируемые полимеры, которые можно использовать в перорально растворяющихся составах по настоящему изобретению, включают, в качестве неограничивающих примеров, производные целлюлозы, синтетические полимеры полиакрилаты и природные камеди. Например, водорастворимые полимеры, используемые в перорально растворяющихся составах по настоящему изобретению, могут включать, в качестве неограничивающих примеров, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, амилозу, декстран, казеин, пуллулан, желатин, пектин, агар, каррагенан, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, циклодекстрин, карбоксивиниловые полимеры, альгинат натрия, полиакриловую кислоту, метилметакрилат или их смеси. В иллюстративных вариантах осуществления концентрация водорастворимого полимера в составе может составлять от приблизительно 20% до приблизительно 90% (по массе), предпочтительно - от приблизительно 40% до приблизительно 80%

(по массе).

[000131] В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является Эудражит® L100, имеющий пороговое значение pH (также называемое pH растворения) 6,0. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является Эудражит® S100, имеющий пороговое значение pH 7,0. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является Эудражит® L-30D, имеющий пороговое значение pH 5,6. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является Эудражит® FS 30D, имеющий пороговое значение pH 6,8. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является Эудражит® L100-55, имеющий пороговое значение pH 5,5. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является поливинилацетат фталат, имеющий пороговое значение pH 5,0. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий пороговое значение pH 4,5-4,8. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является фталат гидроксипропилметилцеллюлозы 50, имеющий пороговое значение pH 5,2. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является фталат гидроксипропилметилцеллюлозы 55, имеющий пороговое значение pH 5,4. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является ацетат-тримеллитат целлюлозы, имеющий пороговое значение pH 4,8. В некоторых вариантах осуществления pH-чувствительным полимером является ацетатфталат целлюлозы, имеющий пороговое значение pH 5,0. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением содержит комбинацию указанных выше pH-чувствительных полимеров.

[000132] Специалисту в этой области будет понятно, благодаря этому описанию, что для улучшения одного или более свойств композиции с отсроченным высвобождением можно включать другие компоненты. В некоторых вариантах осуществления, например, композиции с отсроченным высвобождением могут включать один или более разрыхлителей, смазочных средств, средств против

слеживания и комкования, противомикробных средств, противовспенивателей, эмульгаторов, поверхностно-активных веществ, буферных средств и/или красителей.

[000133] Подходящие разрыхлители включают, например, агар-агар, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, повидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси. В некоторых вариантах осуществления разрыхлителем является кросповидон. В некоторых вариантах осуществления разрыхлителем является кроскармеллоза натрия.

[000134] Подходящие смазочные средства включают, например, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, силоидный диоксид кремния (AEROSIL® 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (Evonik Degussa Co., Plano, TX USA), пирогенный диоксид кремния (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA) и их смеси.

[000135] Подходящие средства против слеживания и комкования включают, например, силикат кальция, силикат магния, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, тальк, глицерил и их смеси.

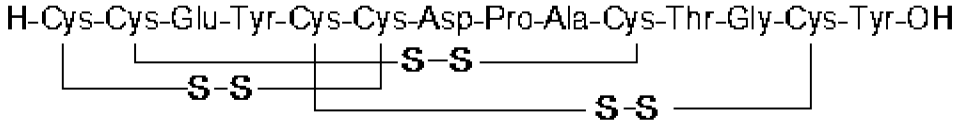
[000136] Подходящие противомикробные добавки, которые можно использовать, например, в качестве консерванта для композиций линаклотида, включают, например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бутилпарабен, хлорид цетилпиридиния, крезол, хлорбутанол, дегидроуксусную кислоту, этилпарабен, метилпарабен, фенол, фенилэтиловый спирт, феноксиэтанол, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, сорбат калия, пропилпарабен, бензоат натрия, дегидроацетат натрия,

пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тиомерсал, тимол и их смеси.

[000137] Композиция также может содержать любой подходящий фармацевтически приемлемый носитель или среду. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, например, любые растворители, дисперсанты, pH-буферные средства, покрытия, усилители абсорбции, средства для контролируемого высвобождения и один или более инертных эксципиентов (например, наполнители, крахмалы, полиолы, гранулирующие средства, микрокристаллическую целлюлозу, дилюенты, смазочные средства, связывающие средства, средства для улучшения распадаемости таблеток) или т.п. Кроме того, композиции могут содержать любые желаемые дополнительные компоненты, добавки и/или вещества, например, поверхностно-активные добавки, диспергирующие добавки, увлажнители, суспендирующие средства, солюбилизаторы, буферные средства, разрыхлители, консерванты, красители, вкусовые добавки и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или более типов ионов, взаимодействующих с линаклотидом.

[000138] Композиция также может содержать любое подходящее pH-буферное средство. В некоторых вариантах осуществления pH-буферное средство присутствует в композиции в количестве, достаточном для достижения изоэлектрической точки линаклотида. В связи с этим, композиция может иметь любой желаемый pH. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет pH от 2 до 5 (например, pH от 2 до 4,5, pH от 2 до 4, pH от 2,5 до 4, pH от 2,5 до 3,5, pH от 2,5 до 3 или даже pH 3).

[000139] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит линаклотид и продукт гидролиза, например, продукт гидролиза, содержащий структуру или имеющий структуру:

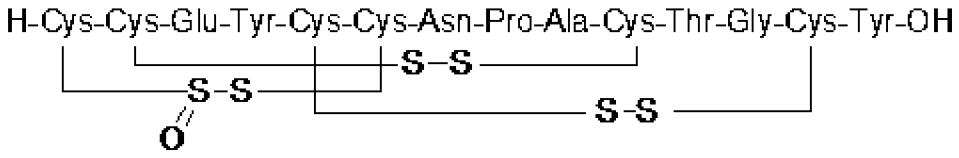


Композиция может иметь любую желаемую концентрацию продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 10% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 7% масс.

продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 6% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 4% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 3% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 2% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 1% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 10% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 7% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 4% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 4% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 4% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 3% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 3% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 3% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2,5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2,5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2,5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления

композиция содержит от 0,1 до 1,5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1,5% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 1% масс. продукта гидролиза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. продукта гидролиза.

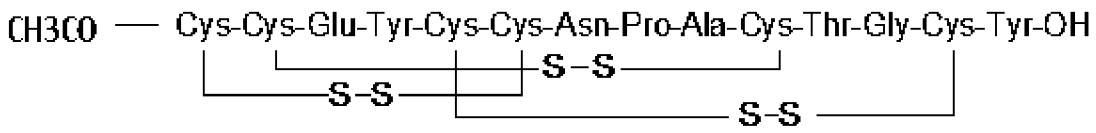
[000140] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит линаклотид и продукт окисления, например, продукт окисления, содержащий структуру или имеющий структуру:



Альтернативно или дополнительно, композиция содержит линаклотид и продукт окисления, имеющий изображенную структуру, но в котором окисление происходит в любом одном или более из шести изображенных цистеиниловых атомов серы. Композиция может иметь любую желаемую концентрацию продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 10% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 7% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 6% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 4% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 3% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 2% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 1% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 10% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 7% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 5% масс.

продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 4% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 4% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 4% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 3% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 3% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 3% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2,5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2,5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2,5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 1,5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1,5% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 1% масс. продукта окисления. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. продукта окисления.

[000141] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит линаклотид и продукт ацетилирования, например, продукт ацетилирования, содержащий структуру или имеющий структуру:



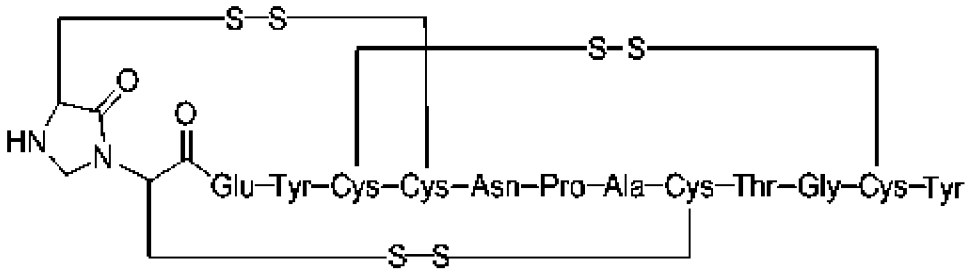
Композиция может иметь любую желаемую концентрацию продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция

содержит менее 10% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 7% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 6% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 4% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 3% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 2% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 1% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,01 до 10% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 7% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 4% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 4% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 4% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 3% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 3% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 3% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2,5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2,5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2,5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 2% масс. продукта

ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 2% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 1 до 2% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 1,5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1,5% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,1 до 1% масс. продукта ацетилирования. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. продукта ацетилирования.

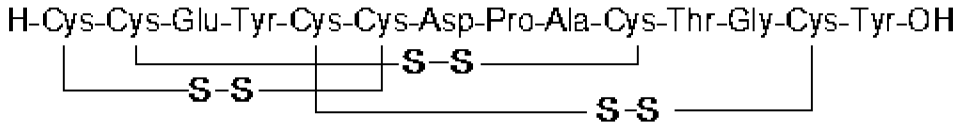
[000142] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей линаклотид и один или более пептидов, выбранных из:

i. пептида ("Cys^{1}-IMD") или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:



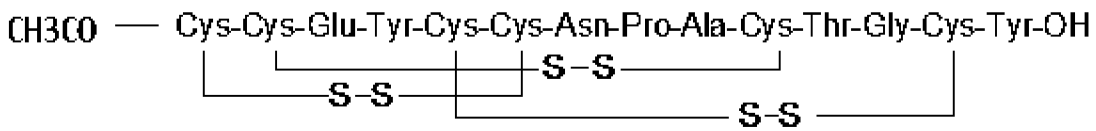
;

ii. гидролизованного пептида ("Asp^{7}") или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:



;

iii. ацетилированного пептида ("Cys^{1}-N-ацетил") или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:

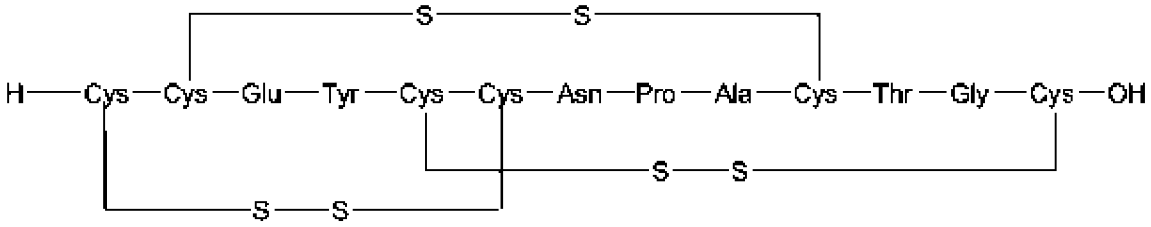


;

iv. трисульфидного пептида линаклотида или его

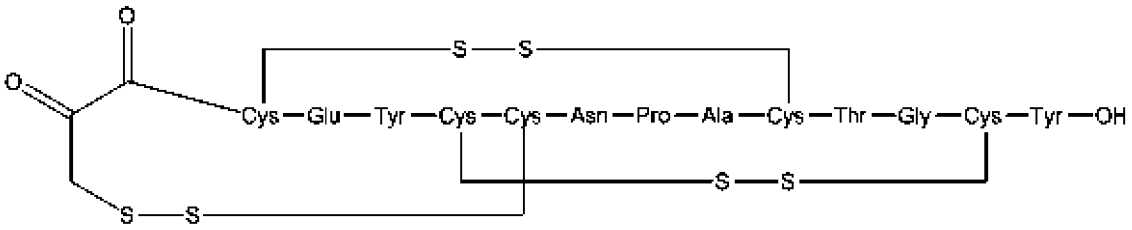
фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную последовательность Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr, где дополнительный атом серы можно присоединять к любому из шести цистеиловых атомов серы;

v. пептида ("Des-Tyr^{14}") или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:



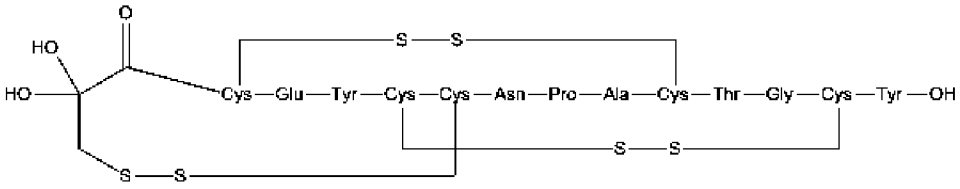
; или

vi. пептида (Cys^{1}-α-кетона) или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:



.

[000143] В некоторых вариантах осуществления пептид Cys^{1}-α-кетон может присутствовать в своей гидратированной форме или его фармацевтически приемлемой соли, где пептид содержит аминокислотную структуру:



.

Специалисту в этой области будет понятно, что пептид Cys^{1}-α-кетон будет легко превращаться между своей гидратной и кетоновой формами.

[000144] В некоторых вариантах осуществления пептид Cys^{1}-α-кетон составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5% по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее

приблизительно 2% по массе композиции, менее приблизительно 1,5% по массе композиции или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления пептид Cys^1-α-кетон составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000145] В некоторых вариантах осуществления пептид Cys^1-IMD составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5% по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3,5% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее приблизительно 2% по массе композиции, или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления пептид Cys^1-IMD составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000146] В некоторых вариантах осуществления гидролизованный пептид ("Asp^7") составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5% по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3,5% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее приблизительно 2% по массе композиции или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления гидролизованный пептид ("Asp^7") составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по

массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000147] В некоторых вариантах осуществления ацетилированный пептид ("Cys^1-N-ацетил") составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5% по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3,5% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее приблизительно 2% по массе композиции или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления ацетилированный пептид ("Cys^1-N-ацетил") составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000148] В некоторых вариантах осуществления трисульфидный пептид линаклотида составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5% по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3,5% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее приблизительно 2% по массе композиции или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления трисульфидный пептид линаклотида составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000149] В некоторых вариантах осуществления пептид Des-Tyr^{14} составляет менее приблизительно 15% по массе композиции, менее приблизительно 10% по массе композиции, менее приблизительно 7% по массе композиции, менее приблизительно 5%

по массе композиции, менее приблизительно 4% по массе композиции, менее приблизительно 3,5% по массе композиции, менее приблизительно 3% по массе композиции, менее приблизительно 2% по массе композиции или менее приблизительно 1% по массе композиции. В других примерах вариантов осуществления пептид Des-Tyr^{14} составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 10% по массе композиции, от приблизительно 0,05% до приблизительно 7% по массе композиции или от приблизительно 0,05% до приблизительно 5% по массе композиции.

[000150] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит линаклотид и любую желаемую концентрацию мультимеров. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 10% масс. мультимеров. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. мультимеров.

[000151] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит эффективное количество линаклотида и любое желаемое количество восстановленной формы линаклотида. В рамках изобретения термин "восстановленная форма линаклотида" относится к линаклотиду, не содержащему дисульфидные связи между цистеинами. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 10% масс. восстановленной формы линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. восстановленной формы линаклотида.

[000152] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит эффективное количество линаклотида и любое желаемое количество скремблированной формы линаклотида. В рамках изобретения термин "скремблированная форма линаклотида" относится к линаклотиду, содержащему дисульфидные связи между Cys_1 и Cys_{10}, между Cys_1 и Cys_{13}, между Cys_1 и Cys_5, между Cys_1 и Cys_2, между Cys_2 и Cys_6, между Cys_2 и Cys_{13}, между Cys_2 и Cys_5, между Cys_5 и Cys_6 и/или между Cys_5 и Cys_{10}. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от 0,5 до 1% масс. скремблированной формы линаклотида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее 10% масс. скремблированной формы линаклотида.

[000153] В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 10% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 8% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 7% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 6,5% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 6% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 5,5% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 5% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 4% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 3% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 2,5% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 2% масс. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет общую концентрацию продуктов деградации менее приблизительно 1% масс.

[000154] В некоторых вариантах осуществления композиции можно получать посредством сушки распылением, являющейся способом, используемым для получения микрочастиц (например, микрокапсул или микросфер) лекарственных средств. Полученные сушкой распылением пептиды, как правило, сохраняют свою биологическую активность после растворения и могут иметь полезные физические характеристики, включая однородный размер частиц и сферическую форму. Кроме того, микрочастицы, полученные сушкой распылением, зачастую являются легкосыпучими, что полезно для способов фармацевтического производства, таких как формование таблеток и наполнение капсул. Способы сушки

распылением также можно использовать из-за того, что их легко можно масштабировать для клинического и коммерческого производства. В одном из вариантов осуществления буфер для распыления содержит HCl, гистидин, 1,5% PVA и 0,6% талька. Этот состав можно использовать для достижений более низкого диапазона доз 36-290 мкг.

[000155] Композиция при введении будет растворяться с высвобождением линаклотида в целевых областях желудочно-кишечного тракта. Состав может высвобождать линаклотид в течение периода времени, определяемого рядом различных факторов. Эти факторы включают объем состава, концентрацию линаклотида и то, как линаклотид диспергирован по всему составу. Например, варьируя густоту и площадь поверхности составов, можно корректировать скорость растворения. Густой состав будет растворяться медленнее, чем в остальном схожий, но невязкий состав, и желательным может быть введение высоких доз линаклотида.

[000156] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 60 минут в целевых условиях pH. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 30 минут в целевых условиях pH. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 25 минут. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 20 минут. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 15 минут. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением имеет скорость распада менее приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением распадается менее чем за приблизительно 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением распадается менее чем за приблизительно 25 минут после попадания

в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением распадается менее чем за приблизительно 20 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением распадается менее чем за приблизительно 15 минут после попадания в целевую среду.

[000157] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 75% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 60 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 75% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 80% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 85% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 90% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 95% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 99% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после попадания в целевую среду.

[000158] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 40% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением

высвобождает по меньшей мере приблизительно 50% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 60% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 70% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 80% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 85% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 90% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 95% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 15 минут после попадания в целевую среду.

[000159] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 80% линаклотида, содержащегося в ней, за от приблизительно 2 до приблизительно 2 часов после попадания в целевую среду.

[000160] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 75% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 5. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 80% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH

выше 5. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 85% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 5. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 90% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 5. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 95% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 5. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 99% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 5.

[000161] В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 75% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 80% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 85% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 90% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 95% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH выше 7. В некоторых вариантах осуществления композиция с отсроченным высвобождением высвобождает по меньшей мере приблизительно 99% линаклотида, содержащегося в ней, в пределах 30 минут после контакта с pH

выше 7.

[000162] В некоторых вариантах осуществления композиции линаклотида DR составляют для доставки линаклотида в подвздошную кишку, терминальный отдел подвздошной кишки или толстый кишечник. В некоторых вариантах осуществления композиции линаклотида DR составляют для доставки линаклотида в подвздошную кишку или область подвздошной кишки. В некоторых вариантах осуществления композиции линаклотида DR составляют для доставки линаклотида в терминальный отдел подвздошной кишки и восходящую ободочную кишку (например, к илеоцекальному соединению или вблизи него).

[000163] В некоторых вариантах осуществления композицию или пероральную дозированную форму вводят нуждающемуся в этом пациенту детского возраста в виде таблетки, капсулы или саше. В некоторых вариантах осуществления саше, содержащее композицию, открывают и его содержимое высыпают на пищу или смешивают с пищей, такой как яблочный соус, или высыпают в напиток, такой как вода. В некоторых вариантах осуществления капсулу проглатывают целиком с жидкостью, такой как вода, или открывают и высыпают содержимое на пищу или смешивают с пищей или напитком. Таблетки можно проглатывать целиком, можно ломать и смешивать с пищей или напитком или составлять в виде жевательной таблетки.

[000164] Индивидуум или пациент, в случае которого введение фармацевтической композиции представляет эффективную схему лечения заболевания или нарушения, предпочтительно, является человеком, но может являться любым животным, включая лабораторное животное в контексте клинического испытания, или скрининга, или эксперимента по оценке активности. Таким образом, как будет понятно специалисту в этой области, способы, соединения и композиции, представленные в настоящем описании, особенно пригодны для введения любому животному, в частности млекопитающему, включая, в качестве неограничивающих примеров, людей, грызунов и животных, не являющихся грызунами, таких как кошки или собаки, сельскохозяйственных животных, таких как, в качестве неограничивающих примеров, коровы, лошади, козы, овцы и

свиньи, диких животных (в природе или в зоопарке), исследовательских животных, таких как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и т.д., птиц, таких как куры, индейки, певчие птицы и т.д., например, для ветеринарного медицинского применения.

[000165] В некоторых вариантах осуществления композицию линаклотида можно составлять в виде ректальной лекарственной формы для ректального введения. Ректальные дозированные формы включают, в качестве неограничивающих примеров, ректальные суппозитории, ректальные пены или аэрозоли, клизмы, ректальные гели и ректальные мази. В некоторых вариантах осуществления ректальную дозированную форму можно вводить нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления ректальную дозированную форму можно вводить пациенту детского возраста или пациенту пожилого возраста.

[000166] Другим аспектом изобретения является способ получения композиции с отсроченным высвобождением, включающий: получение основы линаклотида, прегранулированного наполнителя и основы плацебо; и смешивание и прессование основы линаклотида, прегранулированного наполнителя и основы плацебо в таблетку. В некоторых вариантах осуществления прегранулированный наполнитель получают посредством влажной грануляции и сушат перед смешиванием и прессованием в таблетку. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает нанесение подпокрытия на таблетку. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает нанесение растворяющегося в кишечнике или функционального покрытия на таблетку.

[000167] Другим аспектом изобретения является способ получения композиции с отсроченным высвобождением, включающий: получение водного раствора, содержащего линаклотид или его фармацевтически приемлемую соль, и нанесение водного раствора на фармацевтически приемлемый носитель.

Определения

[000168] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "отсроченное высвобождение" означает, что композиция растворяется, плавится, распадается, разжижается и т.д. в

целевой области желудочно-кишечного тракта таким образом, что, по существу, весь линаклотид не остается в составе, композиции или дозированной форме. Композиции с отсроченным высвобождением включают композиции с замедленным высвобождением, гастроретентивные композиции, композиции с направленным высвобождением (например, композиции с высвобождением в толстом кишечнике или композиции, направленно воздействующие на илеоцекальный клапан, и т.д.), композиции с длительным высвобождением и/или их комбинации.

[000169] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "композиция с отсроченным высвобождением" ("DR") означает, что композиция является дозированной формой, высвобождающей линаклотид в иное время, чем момент непосредственно после перорального введения.

[000170] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "композиция с длительным высвобождением" означает, что композиция является дозированной формой, высвобождающей линаклотид в течение длительного периода времени после введения. Это делает возможным снижение частоты введения доз по сравнению с композициями с немедленным высвобождением.

[000171] В рамках изобретения, если не указано иначе, термины "распад" и "высвобождение" используют в настоящем описании для обозначения того, что капсула, пленка, частица или таблетка, содержащая линаклотид, растворяется, плавится, распадается, разжижается и т.д. в среде ротовой полости таким образом, что, по существу весь линаклотид больше не остается в форме состава, например, при pH выше 5 или 7 или в фосфатном буфере, и сохраняется при 37±1°C.

[000172] Если не указано иначе, термин "высвобождающийся из" по отношению к высвобождению линаклотида из композиции используют в настоящем описании для обозначения того, что линаклотид больше не остается в форме композиции.

[000173] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "проникновение в целевую среду" означает контакт композиции внутри организма пациента в целевом органе или его

сегменте или в сегменте ЖКТ, предназначенном для высвобождения линаклотида, например, при pH выше 5 или 7.

[000174] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "нижние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)" означает дистальный сегмент желудочно-кишечного тракта, например, подвздошную кишку, терминальный отдел подвздошной кишки, илеоцекальный клапан или толстый кишечник.

[000175] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)" означает проксимальный сегмент желудочно-кишечного тракта, например, желудок, двенадцатиперстную кишку и/или тощую кишку.

[000176] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "стабилизирующее средство" относится к полимеру, стерически затрудненному первичному амину (например, аминокислоте) или катиону (например, катиону металла), являющемуся компонентом композиции, включенному в композицию в стабилизирующем количестве. Например, полимерное стабилизирующее средство является полимером, включенным в композицию в стабилизирующем количестве. Аналогично, стабилизирующее средство, являющееся стерически затрудненным первичным амином, является стерически затрудненным первичным амином, включенным в композицию в стабилизирующем количестве. Кроме того, катионное стабилизирующее средство является катионом, включенным в композицию в стабилизирующем количестве.

[000177] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "стабилизирующее количество" относится к концентрации полимера, стерически затрудненного первичного амина (например, аминокислоты) или катиона металла, являющегося компонентом композиции, в композиции, при которой компонент повышает стабильность линаклотида в композиции по сравнению со схожей композицией, не содержащей стабилизирующее количество того же компонента.

[000178] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "по существу весь" означает по меньшей мере приблизительно 90%, например, по меньшей мере приблизительно 95% или даже по меньшей мере приблизительно 99%.

[000179] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "выделенный и очищенный" означает по меньшей мере на 95 процентов чистый (например, по меньшей мере 96% чистый, по меньшей мере 97% чистый, по меньшей мере 98% чистый или даже по меньшей мере 99% чистый), что измеряют, например, по хроматографической чистоте с использованием ВЭЖХ.

[000180] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "терапевтически эффективное количество" означает количество линаклотида или его фармацевтически приемлемой соли, которое при введении млекопитающему для лечения нарушения или состояния является достаточным для осуществления лечения (как описано ниже). "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, пола, массы тела, физического состояния и отвечаемости млекопитающего, подлежащего лечению. Например, терапевтически эффективное количество линаклотида или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата может являться количеством, эффективным для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника с запором.

[000181] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "фармацевтически приемлемый" означает биологически или фармакологически совместимый для использования *in vivo* на животных или людях и, предпочтительно, означает "одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата" или "указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее" для использования на животных и, более конкретно, на людях.

[000182] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "лечить" во всех его формах используют в настоящем описании для обозначения облегчения, уменьшения, профилактики и/или сдерживания развития по меньшей мере одного симптома нарушения у индивидуума, нарушения, включающего, например, нарушение желудочно-кишечного тракта, такое как синдром раздраженного кишечника с запором. В настоящем описании термин "лечить" также означает задержку, замедление дебюта (т.е. в

период перед клинической манифестацией заболевания) и/или снижение риска развития или ухудшения заболевания. Термин "лечение" означает действие по "лечению", как определено выше.

[000183] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "профилактика" относится к профилактическому лечению индивидуума, имеющего риск развития состояния (например, нарушения, связанного со стрессом), приводящему к снижению вероятности того, что у индивидуума разовьется состояние.

[000184] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "нежелательное явление" относится к любому неблагоприятному медицинскому явлению у пациента или участника клинического испытания, которому вводят фармацевтический препарат, и не обязательно, что это явление имеет причинно-следственную связь с лечением. Например, одним из нежелательных явлений является диарея.

[000185] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "добавки" относится к фармацевтически приемлемой добавке. Фармацевтически приемлемые добавки включают, в качестве неограничивающих примеров, связывающие средства, разрыхлители, диспергирующие добавки, смазочные средства, глиданты, антиоксиданты, добавки для покрытия, дилюенты, поверхностно-активные вещества, вкусовые добавки, увлажнители, добавки, повышающие абсорбцию, добавки для контролируемого высвобождения, средства против слеживания и комкования, противомикробные средства (например, консерванты), красители, десиканты, пластификаторы и красители.

[000186] В рамках изобретения, если не указано иначе, "эксципиент" является любой фармацевтически приемлемой добавкой, наполнителем, связывающим средством или средством.

[000187] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "стрессовые условия" относится к 40°C и 75% относительной влажности (RH).

[000188] В рамках изобретения, если не указано иначе, термин "приблизительно" означает, что значение находится в пределах приемлемого диапазона ошибки для конкретного значения,

как определяет специалист в этой области, что будет частично зависеть от того, как измеряют или определяют значение, т.е. ограничений системы измерения. Например, термин "приблизительно" может означать в пределах 1 или более стандартных отклонений, как практикуют в этой области. Альтернативно, "приблизительно" в отношении композиций может означать диапазон до ±20%, предпочтительно - до ±10%. Альтернативно, особенно в отношении биологических систем или процессов, термин может означать, что значение находится в пределах порядка величины, предпочтительно - в пределах 5-кратного, и более предпочтительно - в пределах 2-кратного значения величины. Конкретные значения описаны в заявке и формуле изобретения, если не указано иначе, термин "приблизительно" означает, что значение находится в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения.

[000189] Все массовые доли (т.е. "% по массе" и масс./масс.), указанные в настоящем описании, если не указано иначе, измеряют относительно общей массы фармацевтической композиции.

[000190] Термин "состоящий, по существу, из" и его варианты, при использовании в отношении композиции, используют в настоящем описании для обозначения того, что композиция включает линаклотид и другие желаемые фармацевтически неактивные добавки, эксципиенты и/или компоненты (например, полимеры, стерически затрудненные первичные амины, катионы, наполнители, связывающие средства, носители, эксципиенты, дилюенты, добавки для повышения распадаемости таблеток, смазочные средства, растворители, дисперсанты, добавки для покрытия, добавки, повышающие абсорбцию, продукты гидролиза, формальдегид-иминовые продукты, продукты окисления, продукты ацетилирования, продукты дезамидирования, мультимеры, добавки для контролируемого высвобождения, средства против слеживания и комкования, противомикробные добавки, консерванты, подсластители, красители, вкусовые добавки, десиканты, пластификаторы, красители или т.п.), но не другие активные фармацевтические ингредиенты.

ПРИМЕРЫ

[000191] Следующие примеры предназначены исключительно для иллюстрирования настоящего изобретения, и не следует истолковывать их как какое-либо ограничение объема изобретения, т.к. многие варианты и эквиваленты, находящиеся в объеме настоящего изобретения, будут очевидны специалистам в этой области после прочтения настоящего описания.

[000192] Таблетки с растворяющимся в кишечнике покрытием, содержащие ядро таблетки с немедленным высвобождением, содержащее однократную дозу линаклотида, можно покрывать покрытиями, растворяющимися только в условиях pH в дистальном сегменте кишечника таким образом, что линаклотид будет высвобождаться в нижних отделах ЖКТ.

[000193] Линаклотид или его фармацевтически приемлемую соль можно получать и очищать стандартными способами, известными в этой области, например, посредством химического синтеза или рекомбинантной экспрессии с последующей очисткой стандартными способами.

[000194] Получение раствора покрытия линаклотида для частиц: Приблизительно от 32 до 42 г очищенной воды смешивают с соляной кислотой для получения раствора с pH от 1,5 до 2,0. Катион, если его используют, добавляют в раствор в количестве, обеспечивающем желаемую концентрацию, и раствор перемешивают в течение достаточного периода времени для получения прозрачного раствора. Стерически затрудненный первичный амин, если его используют, добавляют в раствор в количестве, обеспечивающем желаемую концентрацию, и раствор перемешивают в течение достаточного периода времени для получения прозрачного раствора. Затем, при желании, добавляют другие добавки, такие как антиоксиданты. Тестируют pH раствора и, при необходимости, добавляют соляную кислоту для получения раствора с pH от 1,5 до 2,0. Затем в раствор добавляют связывающее средство и перемешивают смесь в течение периода времени, достаточного для получения прозрачного раствора. В раствор добавляют желаемое количество линаклотида и перемешивают в течение 30-100 минут для получения раствора покрытия.

[000195] В одном из вариантов осуществления раствор

покрытия содержит линаклотид, гистидин, 1,5% PVA и 0,6% талька. Этот состав можно использовать для достижения диапазонов доз 30-300 мкг.

[000196] Получение активных частиц: Приблизительно 30-36 г высушенных частиц микрокристаллической целлюлозы помещают в устройство для нанесения покрытий с псевдоожиженным слоем и миниколонками. Частицы микрокристаллической целлюлозы флюидизируют и нагревают перед нанесением слоев. Затем раствор покрытия слоями наносят на частицы. Температуру распыления поддерживают на уровне от 24°C до 55°C посредством контроля температуры впускного отверстия, скорости распыления, давления распыления и объема воздуха. После послойного нанесения всего раствора покрытия на частицы, их сушат. Продукт этого способа обозначают как активные частицы.

Пример 1

Таблетка линаклотида с отсроченным высвобождением

[000197] Линаклотид можно составлять в таблетке для отсроченного высвобождения лекарственного средства. По сравнению с равным объемом частиц, таблетки имеют гораздо меньшую удельную площадь поверхности, что делает ее потенциально гораздо менее склонной к деградации, вызываемой факторами среды, такими как влажность, окисление, дезамидирование и т.д. Кроме того, меньшая площадь поверхности таблетки может стать преимуществом, если необходимо растворяющееся в кишечнике покрытие, т.к. необходимо гораздо меньше материала покрытия для нанесения на поверхность дозированной формы.

[000198] Растворяющиеся в кишечнике покрытия можно наносить с помощью дражировочного котла, и покрытия, используемые для частиц с отсроченным высвобождением, можно использовать для таблеток для получения таблеток с отсроченным высвобождением. Количество полимера покрытия на таблетке может варьироваться от 5 до 60% (увеличение массы) в зависимости от размера, формы и свойств поверхности таблетки. На таблетки можно наносить подпокрытие для отделения линаклотида от растворяющегося в кишечнике или функционального покрытия.

Пример 2

Таблетка с растворяющимся в кишечнике покрытием

Таблица 1. Композиция покрытой Эудражит® FS30D таблетки линаклотида с отсроченным высвобождением (DR)

	Ингредиенты	**% масс.**	**Масса в кг**
Грануляция в псевдоожиженном слое			
1	Линаклотид	0,3	2,94
2	Изомальт	93,7	937
3	Гистидин	0,46	4,6
4	Дигидрат хлорида кальция	2,57	25,7
5	Поливинилпирролидон (PVP)	3	30
6	0,01 Н HCl	В достаточном количестве	В достаточном количестве
7	Очищенная вода	В достаточном количестве	В достаточном количестве
Смешивание и прессование			
i	Гранулы линаклотида	27,85	139,25
ii	Изомальт	60,9	304,5
iii	Кросповидон	10	50
iv	Стеарат магния	0,75	3,75
vi	Тальк	0,5	2,5
Растворяющееся в кишечнике покрытие			
	Таблетка линаклотида	75,19	1000
	Эудражит® FS 30D	22,56	1000
	PlasACRYL™	2,25	150
	Очищенная вода*	-	500
	Общая сухая масса	**100**	**1330**

Способ производства:

A. Таблетка

[000199] Грануляционный раствор можно получать, растворяя PVP, гистидин и хлорид кальция в воде, доводя pH раствора до 2 и растворяя линаклотид. Грануляцию осуществляют в псевдоожиженном слое, распыляя грануляционный раствор на наполнитель изомальт. В конце грануляции гранулы сушат в течение 30 мин. Затем гранулы смешивают с компонентами таблетки, включая изомальт, кросповидон, стеарат магния и тальк, до достижения однородности и прессуют в таблетки.

B. Растворяющееся в кишечнике покрытие

[000200] Для нанесения покрытия на таблетки ядро таблеток линаклотида помещают в дражировочный котел и нагревают до 35°C. Таблетки начинают покрывать суспензией Эудражит® FS 30D, поддерживают температуру продукта на уровне 28-32°C и давление воздуха при распылении 3 бар (300 кПа). В конце нанесения покрытия таблетки извлекают, помещают их в сушильный шкаф с циркулирующим воздухом и сушат в течение 2 ч. при 40°C.

Аналогично, для получения таблеток с отсроченным высвобождением также можно наносить другие растворяющиеся в кишечнике покрытия, такие как Эудражит® L, S, этилцеллюлоза, HPMCAS, PVAP, CAP, CAS и т.д., с различным увеличением массы.

Пример 3

Композиции с отсроченным высвобождением, содержащие линаклотид

[000201] Для воздействия на подвздошную кишку или толстый кишечник (например, подвздошную кишку, терминальный отдел подвздошной кишки и/или восходящую ободочную кишку) можно составлять капсулы с отсроченным высвобождением, содержащие линаклотид. Композицию составляют так, чтобы она имела запускаемое pH высвобождение, нанося растворяющееся в кишечнике покрытие на таблетки линаклотида, капсулы или покрытые линаклотидом частицы, содержащиеся в твердой желатиновой капсуле. Композицию можно составлять так, чтобы она дополнительно содержала стабилизирующие добавки, такие как двухвалентный катион и аминокислота. PVA можно использовать в качестве связывающего средства, а также защитного слоя между линаклотидом и растворяющимся в кишечнике покрытием. Линаклотид или линаклотид с внешним покрытием PVA (в виде частиц, капсулы или таблетки) можно покрывать дополнительным растворяющимся в кишечнике покрытием (например, Эудражит® FS30D, Эудражит® S100, Эудражит® L100, Эудражит®L100-55, Эудражит® L 30D-55), растворяющимся в зависимости от pH с высвобождением при подходящем pH 7 в подвздошной кишке в ЖКТ. Растворяющиеся в кишечнике покрытия могут состоять из смесей, в которых комбинируют различные типы Эудражит® - Эудражит® S100/Эудражит®

L100 в различных соотношениях (например, соотношении 50/50); Эудражит® S100/Эудражит® L100-55 в различных соотношениях; Эудражит® FS30D/Эудражит® L 30D-55, Эудражит® FS30D, Эудражит® S/Эудражит® RS или EC в различных соотношениях. Композиции могут дополнительно содержать другие эксципиенты, включая пластификаторы, такие как триэтилцитрат. Покрытия могут дополнительно содержать разрыхлители в виде суспендированного твердого вещества для ускорения соответствующего запускаемого pH высвобождения, что приводит к получению смешанных систем, таких как кроскармеллоза натрия/Эудражит® S. Для простоты обработки можно использовать средства, препятствующие прилипанию (например, тальк, Aerosil® 200 или PlasAcryl™) для предотвращения слипания частиц.

[000202] Кроме того, можно наносить два покрытия Эудражит® для обеспечения быстрого высвобождения при достижении области ЖКТ с желаемым pH, включая частично нейтрализованные системы покрытия. В одну из двух пленок Эудражит® можно включать буферные средства, такие как гидроортофосфат калия. Альтернативные, не относящиеся к Эудражит® pH-зависимые пленочные покрытия включают ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS, например Aqoat® AS-HF), ацетатфталат целлюлозы (CAP, например Aquateric®) или шеллак.

Пример 4

Измерение содержания и чистоты примеров пептидов

[000203] Линаклотид, имидазолидиноновый продукт деградации ("Cys^1-IMD") и α-кетоновый продукт деградации ("Cys^1-α-кетон") можно измерять и очищать, как описано в патентных заявках США №№ 2010/0048489, 2013/0190238 и 2015/0094272, включенных в настоящее описание в качестве ссылки. Как правило, содержание и чистоту линаклотида можно определять посредством обращенно-фазовой градиентной жидкостной хроматографии с использованием системы Agilent серии 1100 LC с программным обеспечением Chemstation Rev A.09.03 или его эквивалентом. Используют колонку YMC Pro™ C18 (размеры: 3,0×150 мм, 3,5 мкм, 120 Å; Waters Corp.,

Milford, MA) или ее эквивалент и поддерживают ее при 40°C. Подвижная фаза A (MPA) состоит из воды с 0,1% трифторуксусной кислоты, в то время как подвижная фаза B (MPB) состоит из 95% ацетонитрила:5% воды с 0,1% трифторуксусной кислоты. Элюцию линаклотида осуществляют с использованием градиента от 0% до 47% MPB за 28 минут с последующим повышением до 100% MPB за 4 минуты с 5 минутами удержания при 100% MPB для промывки колонки. Повторное уравновешивание колонки осуществляют посредством возвращения к 0% MPB за 1 минуту с последующими 10 минутами удержания при 100% MPA. Скорость потока составляет 0,6 мл/мин, и детекцию осуществляют посредством УФ при 220 нм.

Пример 5

Тестирование высвобождения лекарственного средства *in vitro*

[000204] Высвобождение линаклотида из покрытых таблеток можно оценивать с помощью теста на растворимость с использованием прибора с лопастью для теста на растворимость USP XXIV типа II (модель PTWS, Pharma Test, Hainburg, Germany). Тесты осуществляют в трех параллелях при скорости лопасти 100 об./мин. в 900 мл среды растворения, поддерживаемой при 37,0±0,5°C. Таблетки сначала тестируют в 0,1 Н соляной кислоте (pH 1,2) в течение 30 минут или 2 часов для симуляции времени нахождения в желудке, а затем в течение 6 часов в буферных средах с различным pH и ионной композицией, близких к условиям pH в тонком кишечнике. Высвобождение линаклотида можно анализировать при pH 6,8-7,4 в двух фармакопейных буферных средах: 0,067 М смешанного фосфата натрия и калия (буфере Соренсена) и 0,05 М буфере фосфата калия, а также в солевом буфере со множеством электролитов с pH 7,4 (буфере Хэнкса), схожим по ионной композиции с кишечным соком. Все буферы получают заново с использованием деионизированной воды и деаэрируют, барботируя гелием перед использованием. Количество линаклотида, высвобождаемого из дозированной формы, можно определять посредством обращенно-фазовой градиентной жидкостной хроматографии, как описано в примере 4.

Пример 6

Профили высвобождения таблеток линаклотида

[000205] Тестировали профили высвобождения таблеток линаклотида при различных pH в случае трех составов с отсроченным высвобождением. Образец 181-64B содержит дозу 100 мкг линаклотида, подпокрытие Opadry® II и функциональное покрытие Эудражит® FS 30D и талька. Образец 181-64C содержит дозу 100 мкг линаклотида, подпокрытие Opadry II и функциональное покрытие Эудражит® FS 30D и Эудражит® PlasAcryl™. Профили высвобождения для партии 181-64B и партии 181-64C представлены на фигуре 20 сверху. Кроме того, различные составы тестировали с использованием различных соотношений Эудражит® L100 и Эудражит® S100 и устройства для теста на растворимость Physiolution® (Physioloution GmbH, Greifswald, Germany). В кратком изложении, различные таблетки тестировали на растворение лекарственного средства в физиологических буферах в условиях различных pH, имитирующих прохождение через желудочно-кишечный тракт, для определения локализации растворения. Как показано на фигуре 20B, график скорости высвобождения лекарственного средства строили относительно времени, в течение которого устройство изменяет pH, в соответствии с таблицей 40.

Таблица 40.

Время (ч.)	pH	Симулируемая область ЖКТ
0,00	1,8	Желудок
0,17	1,8	Желудок
0,33	1,8	Желудок
0,48	1,8	Желудок
0,50	5,81	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
0,67	6,01	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
0,83	6,05	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,00	6,17	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,17	6,3	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,33	6,34	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,50	6,54	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,67	6,71	Двенадцатиперстная кишка/Тощая кишка
1,83	6,95	Подвздошная кишка

2,00	7,1	Подвздошная кишка
2,17	7,23	Подвздошная кишка
2,33	7,36	Подвздошная кишка
2,50	7,4	Подвздошная кишка
2,67	7,48	Подвздошная кишка
2,83	7,58	Подвздошная кишка
3,00	7,57	Подвздошная кишка
3,17	7,66	Подвздошная кишка
3,33	7,66	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
3,50	7,67	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
3,67	7,69	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
3,83	7,68	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
4,00	7,65	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
4,17	7,64	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
4,33	7,43	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
4,48	7,43	Соединение подвздошной кишки/толстого кишечника
4,50	6,96	Толстый кишечник
4,67	7,85	Толстый кишечник
4,83	6,88	Толстый кишечник
5,00	6,96	Толстый кишечник
5,17	6,79	Толстый кишечник
5,33	6,76	Толстый кишечник
5,50	6,76	Толстый кишечник
5,67	6,55	Толстый кишечник
5,83	6,34	Толстый кишечник
6,00	6,35	Толстый кишечник
6,17	6,69	Толстый кишечник
6,33	6,34	Толстый кишечник
6,50	6,34	Толстый кишечник
6,67	6,96	Толстый кишечник
6,83	7,17	Толстый кишечник
7,00	6,88	Толстый кишечник
7,17	6,96	Толстый кишечник
7,33	6,55	Толстый кишечник
7,50	6,76	Толстый кишечник

7,67	6,44	Толстый кишечник
7,83	6,55	Толстый кишечник
8,00	6,96	Толстый кишечник

Как показано на фигуре 20B, для идентичных ядер таблеток линаклотида, полученных, как представлено в настоящем описании, использовали покрытия с различными соотношениями Эудражит® L100 (растворяющимся при pH выше 6,0) и Эудражит® S100 (растворяющимся при pH выше 7,0). Варьируя соотношения от 40:60 (S100:L100) до 95:5 (S100:L100), можно значительно изменять высвобождение лекарственного средства от значительного высвобождения в условиях двенадцатиперстной кишки/тощей кишки (40:60, 50:50), подвздошной кишки (60:40, 80:20 и 85:15) до нижних отделов подвздошной кишки/толстого кишечника (90:10 и 95:5). С учетом результатов этих исследований, для составов с отсроченным высвобождением выбирали соотношения, обеспечивающие высвобождение в верхних (83:17 S100:L100) и нижних (100% S100) частях нижних отделов ЖКТ.

Пример 7

Получение таблеток линаклотида

[000206] Таблетки с отсроченным высвобождением можно получать, сначала получая следующие компоненты ядра таблетки: основу плацебо, основу 750 мкг линаклотида/225 мг и прегранулированные наполнители.

Способ грануляции:

[000207] Компоненты таблетки можно получать в отдельных гранулах для смешивания перед прессованием таблетки. Использование отдельных компонентов таблетки, таких как основа плацебо и основа прегранулированных наполнителей, в частности, обеспечивает благоприятные свойства таблеток в отношении стабильности и профилей высвобождения. Например, все компоненты таблеток, указанные в таблице 2, можно получать раздельно посредством влажной грануляции и смешивать перед прессованием или смешивать и обрабатывать как смесь для влажной грануляции. В другом способе компоненты таблеток, указанные в таблице 2, можно получать раздельно посредством сухой грануляции и смешивать

перед прессованием или смешивать и обрабатывать как смесь для сухой грануляции. В другом способе компоненты таблетки напрямую смешивают для прессования. В предпочтительном способе основу прегранулированных наполнителей и/или основу плацебо получают посредством влажной грануляции и сушат перед смешиванием с основой линаклотида 750 мкг/225 мг. Основу линаклотида можно получать способами влажной грануляции или способом Вюрстера. Этот предпочтительный способ приводит к дополнительному повышению стабильности таблетки посредством снижения воздействия влаги на линаклотид при обработке и минимизации остаточной влаги в ядре таблетки.

Таблица 2: Компоненты для различных дозировок таблеток

Дозировка	Плацебо	25 мкг	30 мкг	50 мкг	75 мкг	100 мкг	150 мкг	290 мкг	300 мкг
Основа плацебо (%)	20,00	16,67	16	13,33	10,00	6,67	3,33	0,00	0
Основа линаклотида (т.е. основа 750 мкг/225 мг (%))	0,00	3,33	4	6,67	10,00	13,33	16,67	38,65	40
Прегранулированные наполнители (%)	78,75	78,75	78,75	78,75	78,75	78,75	78,75	60,10	58,75
Стеарат магния (%)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Всего (%)	100,0	100,0	100	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100

[000208] Затем указанные выше смеси прессуют с помощью подходящего таблеточного пресса до целевой массы ядра таблетки 225 мг. С помощью перфорированного дражировочного котла добавляют подпокрытие (OPADRY® II) при увеличении массы на 4% масс./масс. Условия нанесения покрытия необходимо устанавливать и подвергать мониторингу таким образом, чтобы влагопоглощение при нанесении покрытия оставалось минимальным. При измерении потерь при высушивании (LOD) таблетки с подпокрытием должны иметь не более 1,5% LOD. С помощью перфорированного дражировочного котла на таблетки с подпокрытием добавляют

функциональное покрытие. Функциональное покрытие представляет собой Эудражит® FS30D, Эудражит® S100 или Эудражит® L100. Функциональное покрытие наносят в количестве 5 мг полимера/см^2 поверхности таблетки. Это приводит к общему увеличению массы полимера на приблизительно 4,5% при нанесении функционального покрытия. Условия нанесения покрытия необходимо устанавливать и подвергать мониторингу таким образом, чтобы влагопоглощение при нанесении покрытия оставалось минимальным. При измерении потерь при высушивании таблетка с функциональным покрытием должна иметь не более 2,0% LOD.

Получение основы плацебо:

[000209] В таблице 3 приведен состав для грануляции основы плацебо:

Таблица 3: Состав для грануляции основы плацебо

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
L-гистидин	2,26	112,9
Дигидрат хлорида кальция	1,07	53,5
Поливиниловый спирт	1,50	75,0
Микрокристаллическая целлюлоза	95,17	4758,6
Соляная кислота, чистая, дымящая, 37% раствор в воде		
Очищенная вода		
Всего	100	5000

[000210] Препарат основы плацебо можно получать, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 4.

Таблица 4: Исходные материалы для препарата основы плацебо

Компонент	Количество (г)
L-гистидин	242,2
Дигидрат хлорида кальция	114,8
Поливиниловый спирт	160,9
Микрокристаллическая целлюлоза	4758,6

[000211] Тарируют контейнер для смешивания и добавляют в него 2682,1±5,0 г очищенной воды. Настраивают миксер и начинают перемешивать воду. К воде во время перемешивания добавляют EMPROVE® и запускают таймер. Раствор закрывают, нагревают до 70°C с одновременным перемешиванием и поддерживают температуру до визуального растворения материала.

[000212] pH раствора доводят до 1,5 с помощью соляной кислоты. Во время перемешивания к раствору добавляют дигидрат хлорида кальция. Смешивают до растворения. Во время перемешивания к раствору добавляют L-гистидин. Перемешивают в течение приблизительно 15 минут. Регистрируют исходный pH. pH раствора доводят до 5,0 с помощью соляной кислоты. Регистрируют конечный pH раствора и добавление соляной кислоты. Смешивают до растворения всего материала. Во время смешивания pH раствора доводят до 2,5 с помощью соляной кислоты. Регистрируют конечный pH раствора и добавление соляной кислоты. Убеждаются, что гранулятор с большим усилием сдвига правильно установлен для грануляции с использованием чаши 25 л, лопасти миксера и ножа. Микрокристаллическую целлюлозу пропускают в чашу гранулятора через сито 16 меш. Вычисляют чистую массу грануляционного раствора, который необходимо добавить. Грануляционный раствор нагнетают в гранулятор со скоростью приблизительно 300 г/мин при перемешивании с использованием указанных ниже параметров: скорость импеллера 1 (290 об./мин., окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). Гранулятор останавливают и соскребают материал со стенок и дна чаши. Перемешивают еще в течение 3 минут с использованием следующих параметров: скорость импеллера 1 (290 об./мин., 5 окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него готовый продукт влажной грануляции. Взвешивают продукт грануляции. Продукт влажной грануляции переносят на псевдоожиженный слой FLM-3 для сушки. Продукт грануляции сушат с использованием следующих примерных настроек. Сушат до тех пор, пока LOD продукта грануляции не будет составлять не более 1,2% влаги. Высушенный продукт грануляции собирают в тарированный полиэтиленовый пакет.

Параметры	**Целевой диапазон**
Температура продукта	40°C
Технический воздух (для сушки)	30-60 CFM (0,85-1,7 $м^3$/мин)
Температура впускного отверстия	60°C

Настройки являются исключительно примерными настройками, и их можно корректировать для оптимальной сушки.

[000213] Высушенный продукт грануляции пропускают через сито #30 меш. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него высушенный продукт грануляции. Взвешивают продукт грануляции. Высушенный продукт грануляции упаковывают в фольгированные запаянные мешки с десикантом.

Получение основы линаклотида (т.е. 750 мкг/225 мг):

[000214] В таблице 5 приведен состав грануляционной основы 750 мкг/225 мг:

Таблица 5: Состав грануляционной основы 750 мкг/225 мг

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
Линаклотид	0,39	19,3
L-гистидин	2,26	112,9
Дигидрат хлорида кальция	1,07	53,5
Поливиниловый спирт	1,50	75,0
Микрокристаллическая целлюлоза	94,79	4,739,3
Соляная кислота, чистая, дымящая, 37% раствор в воде	-----	-----
Очищенная вода	-----	-----
Всего	100,00	5000,0

[000215] Грануляционную основу 750 мкг/225 мг можно получать, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 6.

Таблица 6: Исходные материалы грануляционной основы линаклотида

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Линаклотид	19,3
Микрокристаллическая целлюлоза	4,739,3
Грануляционный раствор	

[000216] Во время смешивания линаклотид добавляют к грануляционному раствору. Смешивают до растворения. Убеждаются, что гранулятор с большим усилием сдвига правильно установлен для грануляции с использованием чаши 25 л, лопасти миксера и ножа. Микрокристаллическую целлюлозу пропускают в чашу гранулятора через сито 16 меш. Грануляционный раствор нагнетают в гранулятор со скоростью приблизительно 300 г/мин при перемешивании с использованием указанных ниже параметров: скорость импеллера 1(290 об./мин., окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него готовый продукт влажной грануляции. Взвешивают продукт

грануляции. Продукт влажной грануляции переносят на псевдоожиженный слой для сушки. Продукт грануляции сушат с использованием следующих примерных настроек. Сушат до тех пор, пока LOD продукта грануляции не будет составлять не более 1,2% влаги. Высушенный продукт грануляции собирают в тарированный полиэтиленовый пакет.

Параметры	**Целевой диапазон**
Технический воздух (для сушки)	30-60 CFM (0,85-1,7 $м^3$/мин)
Температура впускного отверстия	80°C

Примечание: Настройки являются исключительно примерными настройками, и их можно корректировать для оптимальной сушки.

[000217] Высушенный продукт грануляции пропускают через сито #30 меш. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него высушенный продукт грануляции. Взвешивают продукт грануляции. Высушенный продукт грануляции упаковывают в фольгированные запаянные мешки с десикантом.

Получение прегранулированного наполнителя:

[000218] В таблице 7 приведен состав для прегранулированных наполнителей.

Таблица 7: Состав для грануляции наполнителей

Компонент	% масс./масс.	Количество на подпартию (г)
Микрокристаллическая целлюлоза	19,4	1,358
Кроскармеллоза натрия	5,1	357
Маннит	71,7	5,019
Поливиниловый спирт	3,8	266
Очищенная вода	-----	-----
Всего	100,0	7,000

[000219] Препарат наполнителей можно получать, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 8.

Таблица 8: Исходные материалы для препарата продукта грануляции наполнителей

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Поливиниловый спирт	266
Микрокристаллическая целлюлоза	1,358
Кроскармеллоза натрия	357
Маннит	5,019

Всего	---

[000220] Регистрируют массу тары, контейнера из нержавеющей стали. Тарируют контейнер и взвешивают необходимое количество очищенной воды в контейнере. Воду переносят в котел с водяной рубашкой. Настраивают миксер и начинают перемешивать воду в котле. Во время перемешивания к воде добавляют EMPROVE® (поливиниловый спирт) и запускают таймер. Раствор закрывают, нагревают до 70°C с одновременным перемешивание и поддерживают температуру до визуального растворения материала. Вычисляют массу потери воды из-за испарения во время нагревания. К раствору добавляют это количество очищенной воды. В гранулятор с большим усилием сдвига добавляют каждое из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия и маннита. Смешивают в течение приблизительно 2 минут в соответствии со следующими параметрами: скорость импеллера 1 (290 об./мин., окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). В гранулятор нагнетают 2217±5 г грануляционного раствора со скоростью приблизительно 300 г/мин при одновременном перемешивании с использованием указанных ниже параметров: скорость импеллера 1 (290 об./мин., окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). Гранулятор останавливают и соскребают материал со стенок и дна чаши. Перемешивают еще в течение от 30 секунд до 1 минуты с использованием следующих параметров: скорость импеллера 1 (290 об./мин., окружная скорость 5,5 м/с), скорость ножа 1 (1760 об./мин.). Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него готовый продукт влажной грануляции. Взвешивают продукт грануляции. Продукт влажной грануляции пропускают через конусную мельницу с ситом 2A375Q03763 с мощностью 5-10%. Продукт влажной грануляции переносят на псевдоожиженный слой FLM-3 для сушки. Продукт грануляции сушат с использованием следующих примерных настроек. Сушат до тех пор, пока LOD продукта грануляции не будет составлять не более 1,0% влаги. Высушенный продукт грануляции собирают в тарированный полиэтиленовый пакет.

Параметры	Целевой диапазон
Технический воздух (для сушки)	30-60 CFM (0,85-1,7 $м^3$/мин)

Температура впускного отверстия	80°C

Настройки являются исключительно примерными настройками, и их можно корректировать для оптимальной сушки.

[000221] Продукт грануляции перемалывают с использованием конусной мельницы, круглого импеллера, сита 2A045R03137. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него высушенный и измельченный продукт грануляции. Взвешивают продукт грануляции. Высушенный продукт грануляции упаковывают в фольгированные запаянные мешки с десикантом.

Пример 8

Смешивание и прессование таблетки 25 мкг

[000222] В соответствии с примером 7, таблетку линаклотида дозой 25 мкг можно получать с использованием состава из таблицы 9.

Таблица 9: Состав таблетки линаклотида 25 мкг:

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
Прегранулированные наполнители	78,750	5118,8
Основа линаклотида	3,333	216,7
Основа плацебо	16,667	1083,4
Стеарат магния	1,250	81,3
Всего	100	6500

[000223] Сначала распределяют исходные материалы из таблицы 10.

Таблица 10: Исходные материалы для получения таблетки линаклотида 25 мкг

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Прегранулированные наполнители	5118,8
Основа линаклотида	227,5
Основа плацебо	1137,5
Стеарат магния	81,2
Всего	6565,0

[000224] Предварительная смесь: Настраивают смеситель объемом 8 кварт (7,57 л) и добавляют основу 750 мкг/225 мг и основу плацебо. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него предварительную смесь.

[000225] Подсмесь A: В V-образный смеситель объемом 16

кварт (15,14 л) добавляют 650 г предварительной смеси. В V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л) добавляют прегранулированные наполнители для подсмеси A. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Стеарат магния для подсмеси A пропускают через сито 40 меш. Добавляют в V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л). Закрывают крышки и смешивают в течение 3 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него смесь.

[000226] Подсмесь B: В V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л) добавляют 650 г предварительной смеси. В V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л) добавляют прегранулированные наполнители для подсмеси B. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Стеарат магния для подсмеси B пропускают через сито 40 меш. Добавляют в V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л). Закрывают крышки и смешивают в течение 3 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него смесь.

[000227] Прессование: Убеждаются, что таблеточный пресс Korsch XL 100 с 0,32-дюймовым (0,81 см) пуансоном оборудован 0,32-дюймовым (0,81 см) круглым вогнутым пуансоном (желательно 10 станций), лопастным питателем, и что все другие компоненты установлены правильным образом. Для обеспечения правильной установки матричный стол вручную вращают по меньшей мере на один полный оборот. Визуально проверяют наличие всех штампов и пуансонов, и что штампы находятся на одном уровне с матричным столом. Проверяют соответствие характеристик таблеток технологическим требованиям к таблеткам из таблицы 11.

Таблица 11: Технологические требования к таблеткам

Параметры	Целевое значение
Средняя масса таблетки	225 мг
Индивидуальная толщина	4,0-4,5 мм (только рекомендации)
Индивидуальная твердость таблеток	10 килофунтов (98,07 Н) (98,07 Н)
Истираемость (100 оборотов)	Не более 0,6%
Индивидуальная распадаемость	Не более 15 мин

[000228] Смесь загружают в приемник. Скорость барабана устанавливают на подходящее значение. Корректируют количество

материала, заполняющего штамп, и параметры прессования для получения таблетки с целевой массой 225 мг и целевой твердостью 8-12 килофунтов (117,68 Н). Все отходы производства необходимо собирать в полиэтиленовый пакет для отходов таблетирования. Запускают таймер и прессуют таблетки.

Пример 9

Смешивание и прессование таблетки 100 мкг

[000229] Способом из примера 7 можно получать таблетку линаклотида с дозой 100 мкг с использованием состава из таблицы 12.

Таблица 12: Состав таблетки линаклотида 100 мкг:

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
Прегранулированные наполнители	78,750	9843,8
Основа линаклотида	13,333	1666,6
Основа плацебо	6,667	833,4
Стеарат магния	1,250	156,3
Всего	100	12500

[000230] Сначала распределяют исходные материалы из таблицы 13.

Таблица 13: Исходные материалы для получения таблетки линаклотида 100 мкг

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Прегранулированные наполнители	9843,8
Основа линаклотида	1750,0
Основа плацебо	875,0
Стеарат магния	156,3
Всего	12,625,0

[000231] Предварительная смесь: Настраивают смеситель емкостью 16 кварт (15,14 л) и добавляют основу 750 мкг/225 мг и основу плацебо. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него предварительную смесь.

[000232] В V-образный смеситель объемом 1 кубический фут (28,32 л) добавляют 2500 г предварительной смеси. В V-образный смеситель 1 кубический фут добавляют прегранулированные наполнители. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Стеарат магния пропускают через сито 40 меш. Добавляют в V-

образный смеситель объемом 1 кубический фут (28,32 л). Закрывают крышки и смешивают в течение 3 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет и собирают в него смесь.

[000233] Прессование: Убеждаются, что таблеточный пресс Korsch XL 100 с 0,32-дюймовым (0,81 см) пуансоном оборудован 0,32-дюймовым (0,81 см) круглым вогнутым пуансоном (желательно 10 станций), лопастным питателем, и что все другие компоненты получены правильным образом. Для обеспечения правильной установки матричный стол вручную вращают по меньшей мере на один полный оборот. Визуально проверяют наличие всех штампов и пуансонов, и что штампы находятся на одном уровне с матричным столом. Проверяют соответствие характеристик таблеток технологическим требованиям к таблеткам из таблицы 14.

Таблица 14: Технологические требования к таблеткам

Параметры	Целевое значение
Средняя масса таблетки	225 мг
Индивидуальная толщина	4,0-4,5 мм (только рекомендации)
Индивидуальная твердость таблеток	10 килофунтов (98,07 Н)
Истираемость (100 оборотов)	Не более 0,6%
Индивидуальная распадаемость	Не более 15 мин

[000234] Смесь загружают в приемник. Скорость барабана устанавливают на подходящее значение. Скорость барабана устанавливают на подходящее значение 225 мг и целевой твердостью 8-12 килофунтов (78,45-117,68 Н). Все отходы производства необходимо собирать в полиэтиленовый пакет для отходов таблетирования. Запускают таймер и прессуют таблетки.

Пример 10

Смешивание и прессование таблетки 290 мкг

[000235] Способом из примера 7 можно получать таблетку линаклотида с дозой 290 мкг с использованием состава из таблицы 15.

Таблица 15: Состав таблетки линаклотида 290 мкг:

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
Прегранулированные наполнители	60,10	3906,5
Основа линаклотида	38,65	2512,3
Стеарат магния	1,25	81,3
Всего	100	6500

[000236] Сначала распределяют исходные материалы из таблицы 16.

Таблица 16: Исходные материалы для получения таблетки линаклотида 290 мкг

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Прегранулированные наполнители	3906,6
Основа линаклотида	2512,2
Стеарат магния	81,2
Всего	6500,0

[000237] Подсмесь A: В V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л) добавляют прегранулированные наполнители и основу линаклотида для подсмеси A. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Стеарат магния для подсмеси A пропускают через сито 40 меш. Добавляют в V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л). Закрывают крышки и смешивают в течение 3 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет, и собирают в него смесь.

[000238] Подсмесь B: В V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л) добавляют прегранулированные наполнители и основу линаклотида для подсмеси B. Закрывают крышки и смешивают в течение 10 минут. Стеарат магния для подсмеси B пропускают через сито 40 меш. Добавляют в V-образный смеситель объемом 16 кварт (15,14 л). Закрывают крышки и смешивают в течение 3 минут. Тарируют полиэтиленовый пакет, и собирают в него смесь.

[000239] Прессование: Убеждаются, что таблеточный пресс Korsch XL 100 с 0,32-дюймовым (0,81 см) пуансоном оборудован 0,32-дюймовым (0,81 см) круглым вогнутым пуансоном (желательно 10 станций), лопастным питателем, и что все другие компоненты получены правильным образом. Для обеспечения правильной установки матричный стол вручную вращают по меньшей мере на один полный оборот. Визуально проверяют наличие всех штампов и пуансонов, и что штампы находятся на одном уровне с матричным столом. Проверяют соответствие характеристик таблеток технологическим требованиям к таблеткам из таблицы 17.

Таблица 17: Технологические требования к таблеткам

Параметры	Целевое значение
Средняя масса таблетки	225 мг

Индивидуальная толщина	4,0-4,5 мм (только рекомендации)
Индивидуальная твердость таблеток	10 килофунтов (98,07 Н)
Истираемость (100 оборотов)	Не более 0,6%
Индивидуальная распадаемость	Не более 15 мин

[000240] Смесь загружают в приемник. Скорость барабана устанавливают на подходящее значение. Корректируют количество материала, заполняющего штамп, и параметры прессования для получения таблетки с целевой массой 225 мг и целевой твердостью 8-12 килофунтов (78,45-117,68 Н). Все отходы производства необходимо собирать в полиэтиленовый пакет для отходов таблетирования. Запускают таймер и прессуют таблетки.

Пример 11

Подпокрытие таблеток линаклотида 25 мкг

[000241] На таблетки 25 мкг из примера 8 можно наносить подпокрытие Opadry® II. В составе из таблицы 18 приведены количества, необходимые для получения материала покрытия, получаемого в избытке для учета потерь во время нанесения покрытия.

Таблица 18: Состав подпокрытия для таблеток 25 мкг

Компонент	% масс./масс.	г/партию
Opadry II White	20	400
Очищенная вода	80	1600
Всего	100	2000

[000242] 1600 г очищенной воды помещают в контейнер соответствующего размера. 400 г Opadry® II помещают в контейнер соответствующего размера. Добавляют Opadry® к воде. Вычисляют теоретическое количество раствора, необходимое для увеличения массы на 4,0% с теоретической эффективностью 85%. Подготавливают полиэтиленовый пакет для отходов таблеток, собранных во время нанесения покрытия. Убеждаются, что Compu-Lab настроен на 19-дюймовый (48,26 см) дражировочный котел и смесительную камеру. Проверяют, что линии подачи жидкости представляют собой трубки Tygon 17. Проверяют, что распылитель установлен в дражировочном котле. Установка пистолета-распылителя должна состоять из 1 пистолета-распылителя ¼ JAU, оборудованного форсункой для распыления жидкости 40100 AB и соответствующей воздушной

головкой. Установка распылителя должна быть расположена как можно дальше от слоя таблеток, при этом угол распыления должен быть перпендикулярен верхней трети слоя. Проверяют исходную массу таблеток, взвешивая 100 таблеток без покрытия. Вычисляют среднюю массу одной таблетки, разделяя массу таблеток на 100. Исходное содержание влаги в таблетках тестируют, измельчая приблизительно 1 грамм таблеток и анализируя LOD в течение 10 минут при 105°C. Насос настраивают таким образом, что скорость потока жидкости составляет приблизительно 10 г/мин. Заправляют линии позади распылителей и проверяют отсутствие утечки в линиях или распылителе. Загружают таблетки в дражировочный котел и начинают нагрев в течение 20 минут с температурой впускного отверстия 50°C и потоком воздуха 350 CFM (9,91 $м^3$/мин). Изредка при нагревании осуществляют встряхивание.

[000243] После достижения целевой температуры слоя начинают распыление суспензии покрытия в соответствии с целевыми параметрами способа, представленными в таблице 19 ниже. Периодически, при желании, тестируют и регистрируют содержание влаги в таблетках. После нанесения теоретического количества раствора таблетки проверяют на увеличение массы. Если достигнуто увеличение массы на 4%, распыление прекращают и сушат таблетки в течение 30 минут при температуре впускного отверстия 50°C, снижая скорость устройства до минимума или встряхивая. Таблетки извлекают и определяют новую массу таблеток с покрытием.

Таблица 19: Целевые параметры способа

Параметры	Целевое значение
Скорость распыления	10 г/мин
Температура впускного отверстия	65°C
Поток воздуха	350 CFM (9,91 $м^3$/мин)
Воздух для распыления	40 фунт/$дюйм^2$ (275,79 кПа)
Скорость устройства	11 об./мин.
Температура выпускного отверстия	47°C
Температура слоя	50°C

Пример 12

Подпокрытие таблеток линаклотида 100 мкг

[000244] На таблетки 100 мкг из примера 9 можно наносить

подпокрытие Opadry® II. В составе из таблицы 20 приведены количества, необходимые для получения материала покрытия, получаемого в избытке для учета потерь во время нанесения покрытия.

Таблица 20: Состав подпокрытия для таблеток 100 мкг

Компонент	% масс./масс.	г/партию
Opadry II White	20	1000
Очищенная вода	80	4000
Всего	100	5000

[000245] 4000 г очищенной воды помещают в контейнер соответствующего размера. 1000 г Opadry® II помещают в контейнер соответствующего размера. Добавляют Opadry® к воде. Вычисляют теоретическое количество раствора, необходимое для увеличения массы на 4,0% с теоретической эффективностью 85%. Убеждаются, что Compu-Lab настроен на 24-дюймовый (60,96 см) дражировочный котел и смесительную камеру. Проверяют, что линии подачи жидкости представляют собой трубки Tygon 17. Проверяют, что распылитель установлен в дражировочном котле. Установка пистолета-распылителя должна состоять из 2 пистолетов-распылителей ¼ JAU, оборудованных форсункой для распыления жидкости 40100 AB и соответствующей воздушной головкой. Установка распылителя должна быть расположена как можно дальше от слоя таблеток, при этом угол распыления должен быть перпендикулярен верхней трети слоя. Проверяют исходную массу таблеток, взвешивая 100 таблеток без покрытия. Вычисляют среднюю массу одной таблетки, разделяя массу таблеток на 100. Исходное содержание влаги в таблетках тестируют, измельчая приблизительно 1 грамм таблеток и анализируя LOD в течение 10 минут при 105°C. Насос настраивают таким образом, что скорость потока жидкости составляет приблизительно 20 г/мин. Заправляют линии позади распылителей и проверяют отсутствие утечки в линиях или распылителе. Загружают таблетки в дражировочный котел и начинают нагрев в течение 20 минут с температурой впускного отверстия 50°C и потоком воздуха 400 CFM (11,33 $м^3$/мин). Изредка при нагревании осуществляют встряхивание.

[000246] После достижения целевой температуры слоя начинают распыление суспензии покрытия в соответствии с целевыми параметрами способа, представленными в таблице 21 ниже. Периодически, при желании, тестируют и регистрируют содержание влаги в таблетках. После нанесения теоретического количества раствора таблетки проверяют на увеличение массы. Если достигнуто увеличение массы на 4%, распыление прекращают и сушат таблетки в течение 30 минут при температуре впускного отверстия 50°C, снижая скорость устройства до минимума или встряхивая. Таблетки извлекают и определяют новую массу таблеток с покрытием.

Таблица 21: Целевые параметры способа

Параметры	Целевое значение
Скорость распыления	20 г/мин
Температура впускного отверстия	65°C
Поток воздуха	400 CFM (11,33 $м^3$/мин)
Воздух для распыления	40 фунт/$дюйм^2$ (275,79 кПа)
Скорость устройства	10 об./мин.
Температура выпускного отверстия	47°C
Температура слоя	50°C

Пример 13

Подпокрытие таблеток линаклотида 290 мкг

[000247] На таблетки 290 мкг из примера 10 можно наносить подпокрытие Opadry® II. В составе из таблицы 22 приведены количества, необходимые для получения материала покрытия, получаемого в избытке для учета потерь во время нанесения покрытия.

Таблица 22: Состав подпокрытия для таблеток 100 мкг

Компонент	% масс./масс.	г/партию
Opadry II White	20	400
Очищенная вода	80	1600
Всего	100	2000

[000248] 1600 г очищенной воды помещают в контейнер соответствующего размера. 400 г Opadry® II помещают в контейнер соответствующего размера. Добавляют Opadry® к воде. Вычисляют теоретическое количество раствора, необходимое для увеличения массы на 4,0% с теоретической эффективностью 85%. Убеждаются,

что Compu-Lab настроен на 19-дюймовый (48,26 см) дражировочный котел и смесительную камеру. Проверяют, что линии подачи жидкости представляют собой трубки Tygon 17. Проверяют, что распылитель установлен в дражировочном котле. Установка пистолета-распылителя должна состоять из 1 пистолета-распылителя ¼ JAU, оборудованного форсункой для распыления жидкости 40100 AB и соответствующей воздушной головкой. Установка распылителя должна быть расположена как можно дальше от слоя таблеток, при этом угол распыления должен быть перпендикулярен верхней трети слоя. Проверяют исходную массу таблеток, взвешивая 100 таблеток без покрытия. Вычисляют среднюю массу одной таблетки, разделяя массу таблеток на 100. Исходное содержание влаги в таблетках тестируют, измельчая приблизительно 1 грамм таблеток и анализируя LOD в течение 10 минут при 105°C. Насос настраивают таким образом, что скорость потока жидкости составляет приблизительно 10 г/мин. Заправляют линии позади распылителей и проверяют отсутствие утечки в линиях или распылителе. Загружают таблетки в дражировочный котел и начинают нагрев в течение 20 минут с температурой впускного отверстия 50°C и потоком воздуха 350 CFM (9,91 $м^3$/мин). Изредка при нагревании осуществляют встряхивание.

[000249] После достижения целевой температуры слоя начинают распыление суспензии покрытия в соответствии с целевыми параметрами способа, представленными в таблице 23 ниже. Периодически, при желании, тестируют и регистрируют содержание влаги в таблетках. После нанесения теоретического количества раствора таблетки проверяют на увеличение массы. Если достигнуто увеличение массы на 4%, распыление прекращают и сушат таблетки в течение 30 минут при температуре впускного отверстия 50°C, снижая скорость устройства до минимума или встряхивая. Таблетки извлекают и определяют новую массу таблеток с покрытием.

Таблица 23: Целевые параметры способа

Параметры	Целевое значение
Скорость распыления	10 г/мин
Температура впускного отверстия	65°C

Поток воздуха	350 CFM (9,91 $м^3$/мин)
Воздух для распыления	40 фунт/$дюйм^2$ (275,79 кПа)
Скорость устройства	1 об./мин.
Температура выпускного отверстия	47°C
Температура слоя	50°C

Пример 14

Функциональное или растворяющееся в кишечнике покрытие для таблеток линаклотида ("DR1")

[000250] Таблетки из предыдущих примеров можно получать с использованием функционального покрытия. В составе из таблицы 24 приведены количества, необходимые для получения материала покрытия, получаемого в избытке для учета потерь во время нанесения покрытия:

Таблица 24: Состав для получения функционального покрытия

Компонент	**% масс./масс.**
Эудражит® ® S100	8,25
Эудражит® ® L100	1,69
1 Н NH_3	6,75
Триэтилцитрат	4,97
Тальк	4,97
Очищенная вода	73,37
Всего	100

[000251] Для получения функционального покрытия необходимое количество Эудражит® S100 и Эудражит® L100 помещают в контейнер соответствующего размера. 2/3 необходимого количества очищенной воды помещают в контейнер соответствующего размера. Перемешивание воды осуществляют до образования воронки. В воду медленно добавляют Эудражит® S100 и Эудражит® L100, смешивают до полного увлажнения порошка и предотвращают образование комков или пены (приблизительно 5 минут).

[000252] Необходимое количество 1 Н NH_3 помещают в контейнер соответствующего размера. 1 Н NH_3 медленно добавляют в суспензию Эудражит® и перемешивают в течение по меньшей мере 60 минут. Необходимое количество триэтилцитрата помещают в контейнер соответствующего размера. Триэтилцитрат добавляют в суспензию Эудражит® и перемешивают в течение по меньшей мере 60 минут.

Необходимое количество талька помещают в контейнер соответствующего размера. Тальк гомогенизируют в оставшейся 1/3 очищенной воды в течение 10 минут (или до достижения однородности) с использованием гомогенизатора Silverson. Суспензию талька наливают в суспензию Эудражит® с одновременным перемешиванием. Смешивают в течение не более 5 минут. Суспензию покрытия пропускают через сито #30 меш.

[000253] Вычисляют теоретическое количество раствора, необходимого для достижения увеличения массы на 9,0% с теоретической эффективностью 90%. Убеждаются, что Compu-Lab настроен на 19-дюймовый (48,26 см) дражировочный котел и смесительную камеру. Проверяют, что линии подачи жидкости представляют собой трубки Tygon 17. Проверяют, что распылитель установлен в дражировочном котле. Установка пистолета-распылителя должна состоять из 1 пистолета-распылителя ¼ JAU, оборудованного форсункой для распыления жидкости 40100 AB и соответствующей воздушной головкой. Установка распылителя должна быть расположена как можно дальше от слоя таблеток, при этом угол распыления должен быть перпендикулярен верхней трети слоя. Загружают таблетки в дражировочный котел. Таблетки прогревают при температуре впускного отверстия 30°C. Перед переходом к следующей стадии убеждаются, что температура слоя достигла приблизительно 30°C. Насос настраивают таким образом, что скорость потока жидкости составляет приблизительно 12 г/мин. Заправляют линии позади распылителей и проверяют отсутствие утечки в линиях или распылителе. Исходное содержание влаги в таблетках тестируют, измельчая приблизительно 2 грамма таблеток и анализируя LOD в течение 10 минут при 105°C.

[000254] После достижения целевой температуры слоя начинают распыление суспензии покрытия в соответствии с целевыми параметрами способа, представленными в таблице 25 ниже. Периодически, при желании, тестируют и регистрируют содержание влаги в таблетках. После нанесения теоретического количества раствора таблетки проверяют на увеличение массы. Если достигнуто увеличение массы 9%, распыление прекращают и сушат таблетки в

течение 5-10 минут при температуре впускного отверстия 40°C, снижая скорость устройства до минимума или встряхивая.

Таблица 25: Целевые параметры способа покрытия распылением

Параметры	**Целевое значение**
Скорость распыления	12-20 г/мин[1]
Температура впускного отверстия	43°C [1]
Поток воздуха	300 CFM (8,50 $м^3$/мин)
Воздух для распыления	35 фунт/$дюйм^2$ (241,32 кПа)
Скорость устройства	12 об./мин.
Температура выпускного отверстия	33°C
Температура слоя	35°C

[1]Корректируют по мере необходимости для поддержания температуры слоя.

[000255] Конечное содержание влаги в таблетках тестируют, измельчая приблизительно 2 грамма таблеток и анализируя LOD в течение 10 минут при 105°C. Содержание влаги должно быть меньше исходного содержания влаги в таблетках. Таблетки извлекают и определяют новую массу таблеток с покрытием. Таблетки сушат в течение по меньшей мере 2 часов в печи с принудительной конвекцией с температурой, установленной на 40°C. Таблетки упаковывают в многодозовые упаковки в фольгированном пакете с десикантами и хранят при 5°C. Покрытие из этого примера 14 используют в качестве покрытия для композиций с отсроченным высвобождением DR1, представленных в настоящем описании.

Пример 15

Альтернативное функциональное или растворяющееся в кишечнике покрытие таблеток линаклотида ("DR2")

[000256] Альтернативное покрытие можно получать способом из примера 14, но с использованием состава из таблицы 26. Покрытие из этого примера 15 используют в качестве покрытия для композиций с отсроченным высвобождением DR2, представленных в настоящем описании.

Таблица 26: Состав функционального покрытия

Компонент	**% масс./масс.**
Эудражит® ® S100	9,94
1 Н NH_3	6,75

Триэтилцитрат	4,97
Тальк	4,97
Очищенная вода	73,37
Всего	100

Пример 16

Органическое покрытие таблеток линаклотида

[000257] Можно получать органическое покрытие для таблеток линаклотида из представленных выше примеров. Для нанесения покрытия на таблетки 100 мкг использовали состав из таблицы 27.

Таблица 27: Состав материала органического покрытия для таблеток линаклотида.

Компонент	**% масс./масс.**	**г/партию**
Эудражит® S100	2,941	88,2
Эудражит® L100	2,941	88,2
Триэтилцитрат	1,177	35,3
Тальк	2,941	88,2
Ацетон	34,290	1028,7
Изопропанол	51,420	1542,6
Очищенная вода	4,290	128,7
Всего	100	3000

[000258] Необходимое количество очищенной воды помещают в контейнер соответствующего размера. Необходимое количество ацетона помещают в контейнер соответствующего размера. Начинают перемешивать ацетон и добавляют воду. Необходимое количество изопропанола помещают в контейнер соответствующего размера. Изопропанол добавляют к воде и ацетону для получения смеси дилюентов. Приблизительно половину смеси дилюентов наливают во второй контейнер и возобновляют смешивание первой половины смеси дилюентов. Необходимое количество Эудражит® S100 помещают в контейнер соответствующего размера. Начинают перемешивать вторую половину смеси дилюентов и добавляют Эудражит® S100. Необходимое количество Эудражит® L100 помещают в контейнер соответствующего размера.

[000259] Эудражит® L100 добавляют к смеси дилюентов, содержащей Эудражит® S100, и запускают таймер. Перемешивают до полного растворения полимеров. К первой половине смеси дилюентов добавляют триэтилцитрат при одновременном перемешивании с

использованием миксера с большим усилием сдвига. Необходимое количество талька помещают в контейнер соответствующего размера. Для получения суспензии эксципиентов к первой половине смеси дилюентов добавляют тальк при одновременном перемешивании с использованием миксера с большим усилием сдвига. Запускают таймер и перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут. Регистрируют время перемешивания раствора Эудражит®. Продолжая перемешивать раствор Эудражит®, суспензию эксципиентов медленно наливают в раствор Эудражит®. Когда суспензия покрытия становится однородной, ее пропускают через сито 35 меш. Возобновляют смешивание. Вычисляют теоретическое количество раствора, необходимого для достижения увеличения массы на 8,5% с теоретической эффективностью 88%.

[000260] Подготавливают полиэтиленовый пакет для отходов таблеток, собранных при нанесении покрытия. Убеждаются, что Compu-Lab настроен на 15-дюймовый (38,1 см) дражировочный котел и смесительную камеру. Проверяют, что линии подачи жидкости представляют собой устойчивые к растворителям трубки 17. Проверяют, что распылитель установлен в дражировочном котле. Установка пистолета-распылителя должна состоять из 1 пистолета-распылителя ¼ JAU, оборудованного форсункой для распыления жидкости 40100 AB и соответствующей воздушной головкой. Установка распылителя должна быть расположена как можно дальше от слоя таблеток, при этом угол распыления должен быть перпендикулярен верхней трети слоя. Насос настраивают таким образом, что скорость потока жидкости составляет приблизительно 28 г/мин. Заправляют линии позади распылителей и проверяют отсутствие утечки в линиях или распылителе. Загружают таблетки в дражировочный котел и начинают нагрев при температуре впускного отверстия 38°C и потоке воздуха 200 CFM (5,66 $м^3$/мин). Изредка при нагревании осуществляют встряхивание. После того, как температура продукта достигнет приблизительно 27°C, начинают распыление суспензии покрытия в соответствии с целевыми параметрами способа, приведенными ниже. При достижении увеличения массы на 8,5%, распыление прекращают и сушат таблетки

в течение 10 минут при температуре впускного отверстия 40°C, снижая скорость устройства до минимума или встряхивая.

Параметры	Целевое значение
Скорость распыления	27-30 г/мин
Температура впускного отверстия	30-40°C
Поток воздуха	200 CFM (5,66 $м^3$/мин)
Воздух для распыления	17 фунт/$дюйм^2$ (117,21 кПа)
Скорость устройства	13 об./мин.
Температура выпускного отверстия	25-28°C
Температура слоя	26-27°C

[000261] Таблетки помещают на лотки и сушат в течение по меньшей мере 24 часов в печи с принудительной конвекцией при температуре, установленной на 45°C.

Пример 17

Получение альтернативных таблеток линаклотида

[000262] Таблетки с отсроченным высвобождением получают, сначала получая следующие компоненты ядра таблетки: основу плацебо, основу линаклотида 1000 мкг/225 мг и прегранулированные наполнители.

Грануляция:

[000263] Компоненты таблеток получали, по существу, как описано выше в примере 7, но с небольшими модификациями, как описано ниже. Основу плацебо, приведенную в таблице 28, использовали для получения ядер таблеток с компонентами, указанными в таблице 28. Для грануляции основы плацебо и активной основы использовали конечный pH 2,25.

Таблица 28: Компоненты для различных дозировок таблеток

Дозировка	Плацебо	25 мкг	30 мкг	50 мкг	75 мкг	100 мкг	150 мкг	290 мкг	300 мкг
Основа плацебо (%)	30	27,5	27	25	22,5	20	15	1	0
Основа линаклотида (т.е. основа 1000 мкг/225 мг (%))	0	2,5	3	5	7,5	10	15	29	30
Прегранулиров	68,75	68,7	68,	68,7	68,75	68,7	68,75	68,7	68,7

анные наполнители (%)		5	75	5		5		5	5
Стеарат магния (%)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Всего (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Получение основы плацебо:

[000264] В таблице 29 представлен состав для грануляции основы плацебо:

Таблица 29: Состав для грануляции основы плацебо

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
L-Гистидин	4,97	248,5
Дигидрат хлорида кальция	2,35	117,5
поливиниловый спирт	3,96	198
микрокристаллическая целлюлоза	88,72	4436
Соляная кислота, чистая, дымящая, 37% раствор в воде		
Очищенная вода		
Всего	100	5000

[000265] Препарат основы плацебо получали, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 30.

Таблица 30: Исходные материалы для получения основы плацебо

Компонент	Количество (г)
L-гистидин	248,4
Дигидрат хлорида кальция	117,7
Поливиниловый спирт	198
Микрокристаллическая целлюлоза	4435,9

[000266] Тарируют контейнер для смешивания и добавляют в него 2200±5,0 г очищенной воды (а не 2682,1±5,0 г).

Получение основы линаклотида (1000 мкг/225 мг):

[000267] В таблице 31 приведен состав для грануляции основы 1000 мкг/225 мг:

Таблица 31: Состав для грануляции основы 1000 мкг/225 мг

Компонент	% масс./масс.	Количество (г)
Линаклотид	0,444	23
L-гистидин	4,97	248,4
Дигидрат хлорида кальция	2,35	117,7
Поливиниловый спирт	3,96	198

Микрокристаллическая целлюлоза	88,27	4413,7

Остаток 0,02% соответствует примесям линаклотида.

[000268] Состав для грануляции основы 1000 мкг/225 мг можно получать, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 32.

Таблица 32: Исходные материалы для грануляции основы линаклотида

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Линаклотид	23
Микрокристаллическая целлюлоза	4413,7
Грануляционный раствор	

Получение прегранулированных наполнителей:

[000269] В таблице 33 приведен состав для прегранулированных наполнителей.

Таблица 33: Состав для грануляции наполнителей

Компонент	% масс./масс.	Количество на подпартию (г)
микрокристаллическая целлюлоза	14,6	1018
Кроскармеллоза натрия	2,9	203,6
Маннит	79,1	5533,2
Поливиниловый спирт	3,5	245
Очищенная вода	-----	-----
Всего	100,0	7,000

[000270] Препарат наполнителей получают, сначала распределяя исходные материалы из таблицы 34.

Таблица 34: Исходные материалы для грануляции наполнителей

Исходный материал	Необходимое количество (г)
Поливиниловый спирт	245
Микрокристаллическая целлюлоза	1018
Кроскармеллоза натрия	203,6
Маннит	5533,2
Всего	---

Пример 18

Альтернативные составы таблеток линаклотида 225 мг

[000271] Таблетки 225 мг с отсроченным высвобождением можно получать с использованием пропорций эксципиентов, приведенных в таблице 34 и таблице 35. Таблетки 225 мг из этого примера 18 можно получать с дозировками 30 мкг, 100 мкг или 300 мкг. Для каждой дозировки приведены два примера вариантов осуществления, A и B, пропорций эксципиентов. Вариант осуществления A (при

каждой дозировке) в таблице 34 соответствует составу DR1 из примера 20; вариант осуществления A (при каждой дозировке) в таблице 35 соответствует составу DR2 из примера 20. Таблетки включают ядро таблетки, барьерное покрытие, функциональное покрытие и, в некоторых случаях, эстетическое покрытие.

[000272] Таблица 34: Альтернативный состав таблетки 225 мг (A=DR1)

Компонент	**% масс./масс.**					
	Дозировка 30 мкг		**Дозировка 100 мкг**		**Дозировка 300 мкг**	
	A	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**
Ядро таблетки						
Линаклотид[a]	0,013	0,013	0,044	0,044	0,132	0,132
L-гистидин	0,5	1,49	0,5	1,49	0,9	1,49
Дигидрат хлорида кальция	0,2	0,71	0,2	0,71	0,4	0,71
Поливиниловый спирт	3,3	3,59	3,3	3,59	2,7	3,59
MCC PH 200[a]	34,3	41,73	34,3	41,70	49,3	41,61
Маннит 100SD	56,5	46,22	56,5	46,22	42,1	46,22
Кроскармеллоза натрия	4,00	5,00	4,00	5,00	3,0	5,00
Стеарат магния	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Всего (Ядро таблетки)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Суспензия барьерного покрытия						
Opadry II White 85F18422	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Суспензия функционального покрытия						
Эудражит® S100[d]	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
Эудражит® L100[d]	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Триэтилцитрат	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Тальк	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Суспензия эстетического покрытия						
Opadry II TBD[c,e]	--	4	--	4	--	4

Очищенная вода	--	--[b]	--	--[b]	--	--[b]

[a]Точное количество лекарственного средства линаклотида корректируют с учетом чистоты лекарственного средства, одновременно корректируя количество микрокристаллической целлюлозы

[b]Очищенную воду удаляют во время обработки лекарственного продукта

[c]Соответствует увеличению массы на 4% на предыдущей стадии

[d]Соответствует общему увеличению массы на 9,5% при использовании Эудражит® на предыдущей стадии

[e]Конечным Opadry будет Opadry Blue 85F99031, Yellow 85F120017 или Orange 85F130136

[000273] Таблица 35: Альтернативный состав таблетки 225 мг (A=DR2)

Компонент	**% масс./масс.**					
	Дозировка 30 мкг		**Дозировка 100 мкг**		**Дозировка 300 мкг**	
	A	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**
Ядро таблетки						
Линаклотид[a]	0,013	0,013	0,044	0,044	0,132	0,132
L-гистидин	0,5	1,49	0,5	1,49	0,9	1,49
Дигидрат хлорида кальция	0,2	0,71	0,2	0,71	0,4	0,71
Поливиниловый спирт	3,3	1,88	3,3	1,88	2,7	1,88
МСС PH 200[a]	34,3	41,73	34,3	41,70	49,3	41,61
Маннит 100SD	56,5	47,94	56,5	47,94	42,1	47,94
Кроскармеллоза натрия	4,00	5,00	4,00	5,00	3,0	5,00
Стеарат магния	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Всего (Ядро таблетки)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Суспензия барьерного покрытия						
Opadry II White 85F18422	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]	4[c]
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Суспензия функционального покрытия						

Эудражит® S100[d]	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Триэтилцитрат	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Тальк	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Очищенная вода	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]	--[b]
Суспензия эстетического покрытия						
Opadry II TBD[c,e]	--	4	--	4	--	4
Очищенная вода	--	--[b]	--	--[b]	--	--[b]

[a] Точное количество лекарственного средства линаклотида корректируют с учетом чистоты лекарственного средства, одновременно корректируя количество микрокристаллической целлюлозы

[b] Очищенную воду удаляют во время обработки лекарственного продукта

[c] Соответствует увеличению массы на 4% на предыдущей стадии

[d] Соответствует общему увеличению массы на 9,5% на предыдущей стадии

[e] Конечным Opadry может являться Opadry Blue 85F99031, Yellow 85F120017 или Orange 85F130136

Пример 19

Альтернативные составы таблеток линаклотида 450 мг

[000274] Таблетки 450 мг с отсроченным высвобождением можно получать с использованием пропорций эксципиентов, приведенных в таблице 36 и таблице 37. Таблетки 450 мг из этого примера 19 можно получать с дозировками 300 или 600 мкг. Таблетки включают ядро таблетки, барьерное покрытие, функциональное покрытие и эстетическое покрытие.

[000275] Таблица 36: Альтернативный состав таблетки 450 мг

Компонент	**% масс./масс.**	
	300 мкг	**600 мкг**
Ядро таблетки		
Линаклотид[a]	0,066	0,132
L-гистидин	1,49	1,49
Дигидрат хлорида кальция	0,71	0,71
Поливиниловый спирт	3,59	3,59
МСС PH 200[a]	41,68	41,61

Маннит 100SD	46,22	46,22
Кроскармеллоза натрия	5,00	5,00
Стеарат магния	1,25	1,25
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Всего (Ядро таблетки)	100,0	100,0
Суспензия барьерного покрытия		
Opadry II White 85F18422	3	3
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Суспензия функционального покрытия		
Эудражит® S100[d]	2,9	2,9
Эудражит® L100 [d]	0,5	0,5
Триэтилцитрат	1,8	1,8
Тальк	1,8	1,8
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Суспензия эстетического покрытия		
Opadry II TBD[c,e]	3	3
Очищенная вода	--[b]	--[b]

[a]Точное количество лекарственного средства линаклотида корректируют с учетом чистоты лекарственного средства, одновременно корректируя количество микрокристаллической целлюлозы

[b]Очищенную воду удаляют во время обработки лекарственного продукта

[c]Соответствует увеличению массы на 3% на предыдущей стадии

[d]Соответствует общему увеличению массы на 7,1% при использовании Эудражит® на предыдущей стадии

[e]Конечным Opadry может являться Opadry Blue 85F99031, Yellow 85F120017 или Orange 85F130136

[000276] Таблица 37: Альтернативный состав таблетки 450 мг

Компонент	**% масс./масс.**	
	300 мкг	**600 мкг**
Ядро таблетки		
Линаклотид[a]	0,066	0,132
L-гистидин	1,49	1,49
Дигидрат хлорида кальция	0,71	0,71

Поливиниловый спирт	1,88	1,88
MCC PH 200[a]	41,68	41,61
Маннит 100SD	47,94	47,94
Кроскармеллоза натрия	5,00	5,00
Стеарат магния	1,25	1,25
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Всего (Ядро таблетки)	100,0	100,0
Суспензия барьерного покрытия		
Opadry II White 85F18422	3[c]	3 [c]
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Суспензия функционального покрытия		
Эудражит® S100[d]	3,5	3,5
Триэтилцитрат	1,8	1,8
Тальк	1,8	1,8
Очищенная вода	--[b]	--[b]
Суспензия эстетического покрытия		
Opadry II TBD[c,e]	3	3
Очищенная вода	--[b]	--[b]

[a]Точное количество лекарственного средства линаклотида корректируют с учетом чистоты лекарственного средства, одновременно корректируя количество микрокристаллической целлюлозы

[b]Очищенную воду удаляют во время обработки лекарственного продукта

[c]Соответствует увеличению массы на 3% на предыдущей стадии

[d]Соответствует общему увеличению массы на 7,1% на предыдущей стадии

[e]Конечным Opadry может являться Opadry Blue 85F99031, Yellow 85F120017 или Orange 85F130136

Пример 20

Введение линаклотида для лечения синдрома раздраженного кишечника с запором(IBS-c)

[000277] Таблетки линаклотида с отсроченным высвобождением вводили в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b по подбору диапазона доз с

двойной имитацией в параллельных группах, в котором два состава линаклотида с отсроченным высвобождением ("DR1" и "DR2") вводили пациентам с IBS-c перорально в течение 12 недель ("Испытание").

[000278] Методология Испытания:

[000279] Испытание являлось многоцентровым исследованием многократных доз, состоящим из 3 отдельных периодов: периода скрининга, период подготовки к лечению и период лечения (см. фиг. 1). В исследование включали пациентов с IBS-c, диагностированным с использованием Римских критериев III. Подходящих пациентов случайным образом в равным пропорциях распределяли в одну из 8 групп лечения: 30 мкг, 100 мкг или 300 мкг состава линаклотида DR1; 30 мкг, 100 мкг или 300 мкг состава линаклотида DR2; 290 мкг состава линаклотида с немедленным высвобождением (IR) или плацебо. Линаклотид IR включали в качестве положительного контроля для сравнения безопасности и эффективности. Композиция с отсроченным высвобождением DR1 была предназначена для высвобождения ядра таблетки линаклотида в подвздошной кишке. Композиция с отсроченным высвобождением DR2 была предназначена для высвобождения ядра таблетки линаклотида в области от терминального отдела подвздошной кишки до восходящей ободочной кишки (т.е. в илеоцекальном соединении или вблизи него).

[000280] Период подготовки к лечению:

[000281] После периода скрининга (для определения пригодности пациента) начинался период подготовки к лечению. Период подготовки к лечению определяли как 14-21 календарный день непосредственно перед началом периода лечения. В период подготовки к лечению пациентам предоставляли информацию, касающуюся суточной тяжести симптомов, связанных с моторикой кишечника, суточной тяжести абдоминальных симптомов, недельной тяжести запора, недельной тяжести симптомов IBS, недельного достаточного облегчения и использования препарата неотложной помощи по протоколу или других слабительных средств, суппозиториев или клизм на основе наступления событий. Пациенты, удовлетворявшие всем критериям включения, переходили к периоду лечения. Информацию о пациентах в период подготовки к лечению

использовали в качестве данных исходных характеристик, представленных в таблице 38. Боль, вздутие живота и дискомфорт оценивали по 11-балльной шкале NRS (0=нет; 10=худший из возможных). Натуживание оценивали по 5-балльной шкале (1=нет; 5=крайняя степень).

Таблица 38: Исходные характеристики пациентов

	Плацебо (N=66)	IR 290 мкг (N=66)	DR1			DR2		
			30 мкг (N=67)	100 мкг (N=67)	300 мкг (N=67)	30 мкг (N=67)	100 мкг (N=66)	300 мкг (N=66)
Боль	6,4	6,2	6,2	6,2	6,4	6,1	6,5	6,1
CSBM/неделю	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3
SBM/неделю	1,7	1,8	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,7
BSFS	2,3	2,2	2,3	2,4	2,2	2,3	2,4	2,2
Совокупность симптомов	6,6	6,3	6,4	6,4	6,7	6,4	6,4	6,7
Вздутие живота	6,7	6,4	6,5	6,9	6,6	6,7	6,5	7
Дискомфорт	6,6	6,3	6,4	6,7	6,4	6,5	6,3	6,7
Натуживание	3,4	3,5	3,4	3,6	3,6	3,4	3,6	3,6

[000282] Период лечения:

[000283] Период лечения начинали с предписывания лечения (рандомизации), и он продолжался в течение 12 недель. Пациентов случайным образом приписывали к одной из 8 групп лечения линаклотидом: 30 мкг, 100 мкг или 300 мкг состава линаклотида DR1; 30 мкг, 100 мкг или 300 мкг состава линаклотида DR2; 290 мкг состава IR или плацебо. Пациентов инструктировали принимать исследуемое лекарственное средство раз в сутки утром, по меньшей мере за 30 минут до завтрака. Пациенты продолжали предоставлять оценку суточной тяжести симптомов, связанных с моторикой кишечника, суточной тяжести абдоминальных симптомов, недельной тяжести запора, недельной тяжести симптомов IBS, недельного достаточного облегчения и использования препарата неотложной помощи по протоколу или других слабительных средств,

суппозиториев или клизм на основе наступления событий.

[000284] В Испытании данные о суточной и недельной оценке для пациентов в каждой группе лечения компилировали для получения следующих первичных и вторичных параметров эффективности лечения, определяемых контролирующими органами США и Европы для исследования эффективности при IBS-c.

[000285] Первичные параметры эффективности:

[000286] Недельное изменение абдоминальной боли относительно исходного уровня;

[000287] Недельное изменение частоты CSBM относительно исходного уровня; и

[000288] Пациенты, ответившие на лечение в отношении абдоминальной боли и запор (APC) +1 в течение 6/12 недель. Пациента классифицировали как пациента, ответившего на лечение в отношении абдоминальной боли и запора (APC) +1 в течение 6/12 недель, если он являлся пациентом, ответившим на лечение в отношении недельного APC +1 в течение ≥6 из 12 недель периода лечения. Пациента, ответившего на лечение в отношении недельного APC+1, определяли как пациента, соответствующего обоим критериям как пациента, ответившего на лечение в отношении недельного CSBM +1, и пациента, ответившего на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, за указанную неделю.

[000289] Вторичные параметры эффективности:

[000290] Пациент, ответивший на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель; пациента классифицировали как пациента, ответившего на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, если он являлся пациентом, ответившим на лечение в отношении недельного CSBM +1 в течение ≥6 из 12 недель периода лечения. Пациента, ответившего на лечение в отношении недельного CSBM +1, определяли как пациента, имевшего повышение по меньшей мере на 1 в недельном показателе CSBM относительно исходного уровня за указанную неделю.

[000291] Пациент, ответивший на лечение в отношении абдоминальной боли в течение6/12 недель; пациента классифицировали как пациента, ответившего на лечение в

отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, если он являлся пациентом, ответившим на лечение в отношении недельной абдоминальной боли в течение ≥6 из 12 недель периода лечения. Пациента, ответившего на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, определяли как пациента, имевшего снижение средних баллов абдоминальной боли по меньшей мере на 30% относительно исходного уровня за указанную неделю.

[000292] Изменение абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000293] Изменение частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000294] Изменение частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000295] Изменение консистенции кала (BSFS) относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000296] Изменение натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000297] Изменение дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000298] Изменение вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000299] Изменение тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000300] Изменение баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения); и

[000301] Изменение тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня; в течение 12 недель (общий период лечения)

[000302] Изменение процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель (общий период лечения);

[000303] Удовлетворенность лечением; и

[000304] Оценка достаточного облегчения.

[000305] Результаты испытания:

[000306] Результаты в отношении параметров эффективности в Испытании представлены на фигурах 2-13, 17 и 21. Данные на этих фигурах четко свидетельствуют о достижении клинически значимого и статистически значимого улучшения у пациентов с IBS-c, которых лечили композициями линаклотида с отсроченным высвобождением, по сравнению с группой плацебо и группой линаклотида с немедленным высвобождением. Наблюдали улучшение всех трех первичных параметров эффективности, вторичных параметров эффективности и частоты нежелательных явлений.

[000307] Результаты Испытания свидетельствуют о том, что введение композиции DR1 является эффективным в отношении первичных и вторичных параметров эффективности. Результаты испытания также свидетельствуют о том, что введение композиций DR2 не имело эффекта в отношении запора, о чем свидетельствуют данные CSBM и BSFS (например, фигуры 5 и 11); однако введение композиций DR2 улучшало симптомы абдоминальной боли у пациентов (с очень низкой частотой нежелательных явлений), что позволяет предполагать, что композицию DR2 можно использовать для снижения абдоминальных симптомов (боли, дискомфорта, вздутия живота) у пациентов без запора.

[000308] На фигуре 2 показаны результаты в отношении параметра APC +1 в течение 6/12 недель. Композиция DR1 300 мкг продемонстрировала улучшение относительно сравнимой композиции IR (38,8% vs. 31,8%). Другие композиции DR1 и DR2 показали улучшение относительно плацебо.

[000309] На фигуре 3 показано недельное изменение частоты SBM относительно исходного уровня.

[000310] На фигуре 4 показано недельное изменение абдоминальной боли относительно исходного уровня для каждой недели за 12-недельный период лечения. И снова композиция DR1 300 мкг превзошла сравнимую композицию IR, а другие композиции DR превзошли плацебо. Кроме того, в случае композиции DR2 30 мкг наблюдали изменение уровней абдоминальной боли, сравнимое с композицией IR.

[000311] На фигурах 5-13 показаны результаты испытания в отношении вторичных параметров эффективности, показавшие общее

улучшение исходов у пациентов в случае композиций с отсроченным высвобождением. В предыдущих исследованиях было обнаружено, что Бристольская шкала формы кала представляет собой одну из наиболее надежных и согласованных конечных точек в качестве меры эффективности в испытаниях IBS-c. Как показано на фигуре 11, DR1, по-видимому, вызывает дозозависимое улучшение баллов BSFS.

[000312] На фигуре 17 показаны избранные результаты, касающиеся параметров эффективности, со сравнением между композицией DR1 300 мкг, композицией IR 290 мкг из Испытания, плацебо и композицией IR 290 мкг из испытания фазы III Linzess® и плацебо из испытания фазы III Linzess®. Результаты для композиции DR1 выгодно отличаются от результатов для композиции IR испытания фазы III Linzess®.

[000313] Фигура 21 представляет собой график процента изменения недельной абдоминальной боли на неделе 12 относительно исходного уровня для композиции DR1, композиции IR и плацебо.

[000314] В более ранних клинических исследованиях анализировали дозы линаклотида с немедленным высвобождением от 72 мкг до 579 мкг и тестировали их на улучшение абдоминальной боли. Не наблюдали различий недельных баллов абдоминальной боли между дозами 290 мкг и 579 мкг. В свете этого, превосходящее облегчение боли при использовании дозы 300 мкг DR1 (обозначенной как CR1 на фиг. 21) является неожиданным.

[000315] Нежелательные явления:

[000316] Во время испытания также осуществляли мониторинг частоты нежелательных явлений. Краткое описание возникших во время лечения нежелательных явлений (TEAE) в рамках Испытания представлено в таблице 39. Термин "SAE" относится к серьезному нежелательному явлению. Термин "ADO" относится к диарее, приводящей к исключению из исследования (т.е. прекращению участия в исследовании).

Таблица 39: Краткое описание нежелательных явлений

	Плацебо (N=66)	IR 290 мкг (N=66)	DR1	DR2

			30 мкг (N=67)	100 мкг (N=67)	300 мкг (N=67)	30 мкг (N=67)	100 мкг (N=66)	300 мкг (N=66)
Количество пациентов с TEAE	20 (30,3)	27 (40,9)	23 (34,3)	23 (34,3)	28 (41,8)	15 (22,4)	15 (22,7)	20 (30,3)
Количество погибших пациентов	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов с SAE	1 (1,5)	1 (1,5)	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов с ADO	0	4 (6,1)	1 (1,5)	5 (7,5)	3 (4,5)	0	1 (1,5)	0

[000317] Дополнительные данные о нежелательных явлениях представлены на фигурах 14-16, 18 и 19. На фигурах 14-16 показано, что для всех тестируемых доз композиций с отсроченным высвобождением DR1 и DR2 наблюдали более низкую частоту диареи (общей и ADO) по сравнению с группой композиции IR, включая более низкую частоту умеренной и тяжелой диареи (фиг. 16). На фигурах 18 и 19 показаны частоты диареи по сравнению с испытанием фазы III Linzess®, также свидетельствующие об улучшении нежелательных явлений, связанных с диареей, в случае композиции DR1 300 мкг по сравнению с результатами испытания фазы III Linzess®.

Пример 19

Исследование эффекта пищи

[000318] Осуществляли исследование эффекта пищи с использованием композиций с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению для определения эффекта введения композиций с отсроченным высвобождением на полный желудок (с едой) по сравнению с пустым желудком (после голодания). Пациентов разделяли на две группы. Пациентам в группе 1 вводили дозу 300 мкг композиции линаклотида с отсроченным высвобождением DR1 или DR2 в условиях питания. В частности, пациентам в группе 1 композицию вводили через 30 минут после начала

высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров с 8 унциями (236,59 мл) воды. Пациентам в группе 2 вводили ту же композицию (DR1 или DR2), но без пищи в условиях голодания. В частности, пациентам в группе 2 вводили композицию после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов с приблизительно 8 унциями (236,59 мл) воды. В обеих группах пациенты не употребляли пищу в течение 4 часов после введения лекарственного средства. После периода отмывки в течение семи дней пациентам в группе 1 вводили композицию в условиях голодания, а пациентам в группе 2 вводили композиции в условиях питания.

[000319] Результаты исследования показали, что при введении пациентам композиции DR1 в условиях голодания не наблюдали случаев диареи. У некоторых пациентов, которым композицию DR1 вводили в условиях питания, были случаи диареи. У пациентов, которым вводили композицию DR2, не наблюдали случаев диареи в условиях питания или голодания. Эти результаты отличаются от результатов, полученных в более ранних исследованиях на здоровых индивидуумах с использованием дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением, где введение дозы 290 мкг приводило к частотам диареи 100% и 94,7% у индивидуумов в условиях питания и голодания, соответственно. Таким образом, составы DR1 и DR2, предназначенные для высвобождения в нижних отделах ЖКТ, по сравнению с высвобождением в верхних отделах ЖКТ в случае состава с немедленным высвобождением значимо снижает частоту диареи до такой степени, что в случае состава DR1 диарею наблюдали только у индивидуумов в условиях питания, а в случае DR2 не наблюдали диарею в любой из групп индивидуумов. Таким образом, место высвобождения лекарственного средства играет значительную роль в модуляции нежелательных явлений, таких как диарея.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[000320] Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, представленными в настоящем описании. Фактически, различные модификации изобретения, в дополнение к представленным в настоящем описании, будут очевидны специалистам в этой области из изложенного выше

описания и сопутствующих фигур. Такие модификации должны попадать в объем формулы изобретения. Также следует понимать, что все значения являются приблизительными и представлены в целях описания.

[000321] На всем протяжении настоящей заявки процитированы патенты, патентные заявки, публикации, описания продуктов и протоколы, описания всех из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме для всех целей.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

<120> СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОСТАВОВ ЛИНАКЛОТИДА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ИЛИ ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

<130> 223355/196PCT1/422766

<140> tbd
<141> 2017-12-21

<150> 62/437,566
<151> 2016-12-21

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 1

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

<210> 2
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 является Cys, где альфа-аминогруппа Cys дезамидирована.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<223> Дисульфидная связь находится между дезамидированной альфа-аминогруппой Xaa1 и Cys6.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 2

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

<210> 3
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> Трисульфидная связь между Cys1 и Cys6.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 3

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

<210> 4
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(13)
<223> Трисульфидная связь между Cys5 и Cys13.

<400> 4

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

<210> 5
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученная последовательность

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(10)
<223> Трисульфидная связь между Cys2 и Cys10.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 5

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

<210> 6
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa1 является Cys, где альфа-аминогруппа Cys перекрестно сшита с аминогруппой Cys2 с образованием имидазолидинонового 5-членного кольца на N-конце пептида.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)
<223> Дисульфидная связь находится между имидазолидиноновым 5-членным кольцом Xaa1 и Cys6.

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>

<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 6

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

<210> 7
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(13)

<400> 7

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

<210> 8
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> АЦЕТИЛИРОВАНИЕ

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 8

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

<210> 9
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетически полученный пептид

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (1)..(6)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (2)..(10)

<220>
<221> ДИСУЛЬФИДНАЯ СВЯЗЬ
<222> (5)..(13)

<400> 9

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением линаклотида, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума по сравнению с введением равной дозы дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением, и фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

2. Способ снижения частоты или тяжести нежелательного явления, ассоциированного с введением индивидууму линаклотида, включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, и фармацевтическаяой таблетки композиция с отсроченным высвобождением высвобождает терапевтически эффективное количество линаклотида для лечения запора и/или боли у индивидуума.

3. Способ по пп.1 или 2, где снижение частоты или тяжести нежелательного явления является снижением частоты или тяжести нежелательного явления по сравнению с введением равной дозы дозированной формы линаклотида с немедленным высвобождением.

4. Способ по любому из предшествующих пп., где нежелательным явлением является диарея.

5. Способ по любому из предшествующих пп., где снижают частоту нежелательного явления.

6. Способ по любому из предшествующих пп., где снижают тяжесть нежелательного явления.

7. Способ снижения эффектов линаклотида, связанных с усилением секреции кишечного сока, включающий пероральное введение индивидууму фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, и таблетка

дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие, содержащее pH-чувствительный полимер, высвобождающий линаклотид в нижних отделах ЖКТ индивидуума.

8. Способ лечения висцеральной или абдоминальной боли у индивидуума без запора, включающий пероральное введение фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, где таблетка дополнительно содержит растворяющееся в кишечнике покрытие и pH-чувствительный полимер, высвобождающий в желудке индивидуума количество линаклотида, меньшее, чем терапевтически эффективное количество.

9. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (IBS-c), включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

10. Способ лечения абдоминальной боли, включающий пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением, содержащей терапевтически эффективное количество линаклотида.

11. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для снижения, профилактики или облегчения боли или запора у индивидуума.

12. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит терапевтически эффективное количество линаклотида для снижения, профилактики или облегчения боли у индивидуума, но не влияет на ритм и характер дефекации.

13. Способ по п.12, где ритм и характер дефекации выбран из частоты CSBM, частоты SBM или консистенции кала.

14. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит количество линаклотида, меньшее, чем

количество линаклотида, являющееся эффективным для того, чтобы, по существу, влиять на ритм и характер дефекации.

15. Способ по любому из предшествующих пп., где индивидууму диагностируют синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-c).

16. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением, содержащей линаклотид, высвобождает менее 50%, менее 40%, менее 25% или менее 10% линаклотида а желудке.

17. Способ по любому из предшествующих пп., где линаклотид присутствует в фармацевтической таблетированной композиции с отсроченным высвобождением в количестве от 30 мкг до 1000 мкг.

18. Способ по п.17, где линаклотид присутствует в количестве приблизительно 30 мкг, приблизительно 100 мкг, приблизительно 300 мкг, приблизительно 500 мкг, приблизительно 600 мкг или приблизительно 1000 мкг или где линаклотид присутствует в количестве 100 мкг, 300 мкг, 500 мкг, 600 мкг или 1000 мкг.

19. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-2% масс. аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, глутамина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина или любой их смеси.

20. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-2% или 0,5-1,5% масс. гистидина.

21. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-3% масс. соли катиона, выбранного из группы, состоящей из кальция, калия, магния, цинка, алюминия, марганца, хрома, кобальта, никеля, бария и натрия или любой их комбинации или смеси.

22. Способ по п.21, где фармацевтическая таблетированная

композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-3% масс. соли кальция.

23. Способ по п.22, где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-2% или 0,2-0,8% масс. дигидрата хлорида кальция.

24. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением дополнительно содержит 0-5%, 1-3% или 1-1,88% масс. поливинилового спирта (PVA).

25. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер имеет pH растворения по меньшей мере 6,0, по меньшей мере 6,5 или по меньшей мере 7,0

26. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер содержит сополимер метилакрилата-метакриловой кислоты (например, Эудражит®).

27. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® S100.

28. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер содержит Эудражит® L100.

29. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер состоит, по существу, из Эудражит® S100.

30. Способ по любому из предшествующих пп., где pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100.

31. Способ по п.30, где pH-чувствительный полимер содержит смесь Эудражит® S100 и Эудражит® L100 в соотношении от 1:1 до 6:1 (S100:L100), в соотношении от 4,5:1 до 5,5:1 (S100:L100) или в соотношении 4,875:1 (S100:L100) по массе.

32. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит таблетку с растворяющимся в кишечнике покрытием.

33. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическая таблетированная композиция с отсроченным высвобождением содержит:

Ca^{2+};

гистидин; и

поливиниловый спирт (PVA).

34. Способ по любому из предшествующих пп., дополнительно включающий защитную полимерную пленку или подпокрытие.

35. Способ по п.34, где подпокрытие содержит Opadry II®.

36. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки.

37. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки утром.

38. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят раз в сутки утром по меньшей мере за 30 минут до завтрака.

39. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят, после того как пациент голодал в течение по меньшей мере 2 часов.

40. Способ по любому из предшествующих пп., где фармацевтическую таблетированную композицию с отсроченным высвобождением вводят в течение по меньшей мере 12 недель.

41. Способ по любому из предшествующих пп., где введение повышает количество полных самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента.

42. Способ по любому из предшествующих пп., где введение снижает абдоминальную боль у пациента.

43. Способ по любому из предшествующих пп., где введение повышает количество полных самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на одно в неделю в течение по меньшей мере 6 из 12 недель.

44. Способ по любому из предшествующих пп., где введение снижает абдоминальную боль у пациента относительно исходного

уровня по меньшей мере на 30% в течение по меньшей мере 6 из 12 недель.

45. Способ по любому из предшествующих пп., где введение повышает количество полных самопроизвольных опорожнений кишечника (CSBM) у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на одно в неделю в течение по меньшей мере 6 из 12 недель; и где введение снижает абдоминальную боль у пациента относительно исходного уровня по меньшей мере на 30% в течение по меньшей мере 6 из 12 недель.

46. Способ по любому из предшествующих пп., где введение улучшает одно или более из следующего: абдоминальной боли, частоты CSBM, частоты SBM, консистенции кала, натуживания, дискомфорта в области живота, вздутия живота, баллов абдоминальных симптомов, тяжести запора, тяжести симптомов IBS, дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

47. Способ по п.46, где введение улучшает два или более из следующего: абдоминальной боли, частоты CSBM, частоты SBM, консистенции кала, натуживания, дискомфорта в области живота, вздутия живота, баллов абдоминальных симптомов, тяжести запора, тяжести симптомов IBS, дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

48. Способ по любому из предшествующих пп., где введение приводит к улучшению одного или более из следующих параметров эффективности: недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, недельного изменения частоты CSBM относительно исходного уровня, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении APC+1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 9/12 недель, пациентов, ответивший на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного CSBM +1, количества

пациентов, ответивших на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного APC +1, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения консистенции кала относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

49. Способ по п.48, где введение приводит к улучшению двух или более из следующих параметров эффективности: недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, недельного изменения частоты CSBM относительно исходного уровня, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении APC+1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного CSBM +1, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного APC +1, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты CSBM относительно исходного

уровня в течение 12 недель, изменения частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения консистенции кала относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

50. Способ по любому из предшествующих пп., где введение улучшает, по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением, один или более из следующего: абдоминальной боли, частоты CSBM, частоты SBM, консистенции кала, натуживания, дискомфорта в области живота, вздутия живота, баллов абдоминальных симптомов, тяжести запора, тяжести симптомов IBS, дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

51. Способ по любому из предшествующих пп., где введение приводит к улучшению, по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением, одного или более из следующих параметров эффективности: недельного изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня, недельного изменения частоты CSBM относительно исходного уровня, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении AP+1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 6/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении CSBM +1 в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 6/12 недель, количества пациентов,

ответивших на лечение в отношении абдоминальной боли в течение 9/12 недель, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного CSBM +1, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельной абдоминальной боли, количества пациентов, ответивших на лечение в отношении недельного APC +1, изменения абдоминальной боли относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты CSBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения частоты SBM относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения консистенции кала относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения натуживания относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения дискомфорта в области живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения вздутия живота относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения баллов абдоминальных симптомов относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести запора относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения тяжести симптомов IBS относительно исходного уровня в течение 12 недель, изменения процента дней с использованием препарата неотложной помощи по протоколу относительно исходного уровня в течение 12 недель, удовлетворенности лечением и оценки достаточного облегчения.

52. Способ по любому из предшествующих пп., где введение приводит к снижению риска нежелательных явлений у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением.

53. Способ по п.52, где введение приводит к снижению риска диареи у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением.

54. Способ по п.52, где введение приводит к снижению риска диареи у пациента по меньшей мере на 20% по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным высвобождением.

55. Способ по п.52, где введение приводит к снижению риска тяжелой диареи у пациента по сравнению с лечением с использованием композиции линаклотида с немедленным

высвобождением.

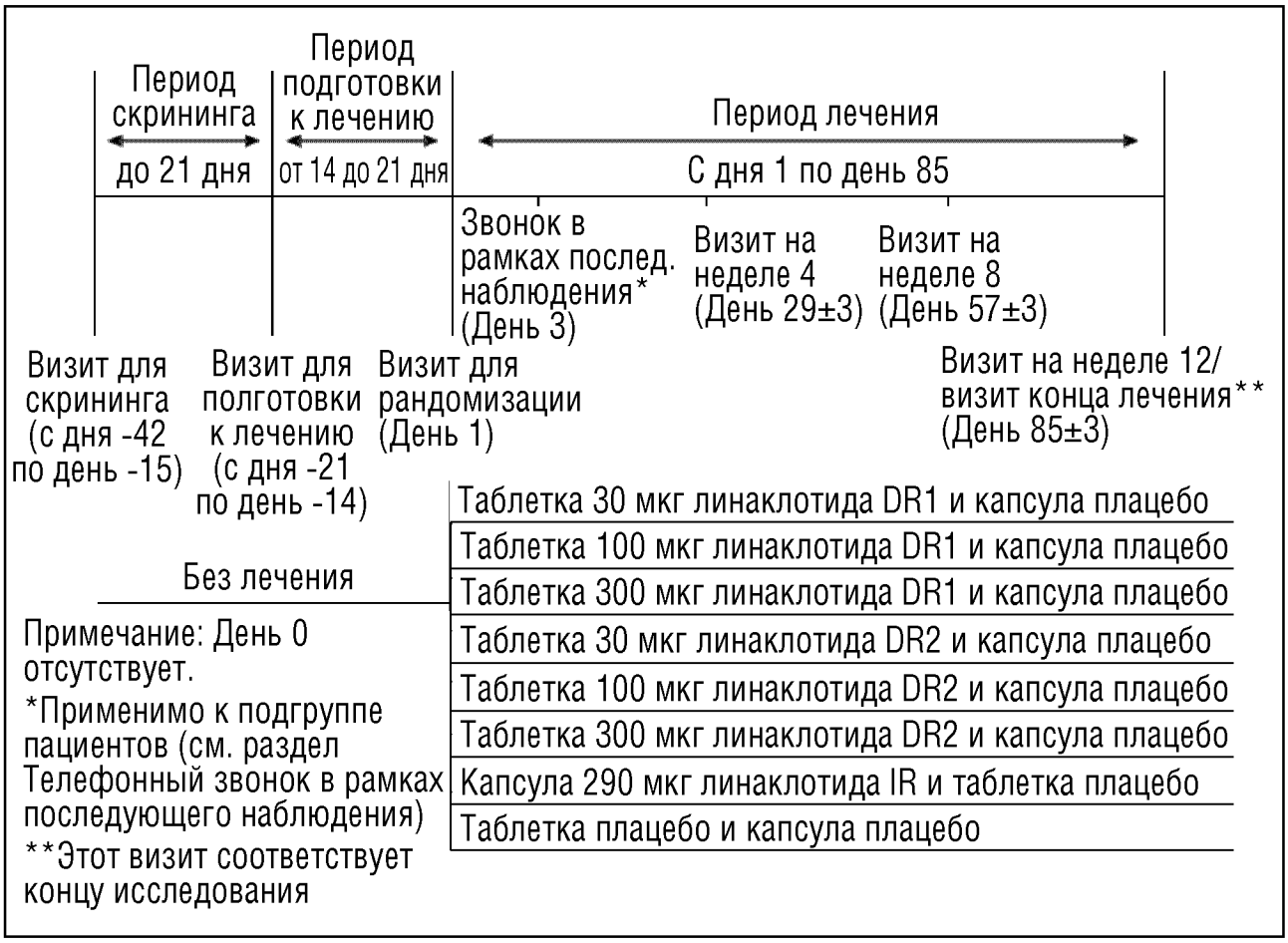
56. Способ лечения или облегчения боли, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества композиции фармацевтической таблетки с отсроченным высвобождением по любому из предшествующих пп.

57. Способ по п.56, где боль выбрана из висцеральной боли, боли при дивертикулите, тазовой боли, абдоминальной боли или боли, ассоциированной с нарушениями желудочно-кишечного тракта, венерическими заболеваниями, синдромом болезненного мочевого пузыря или интерстициальным циститом.

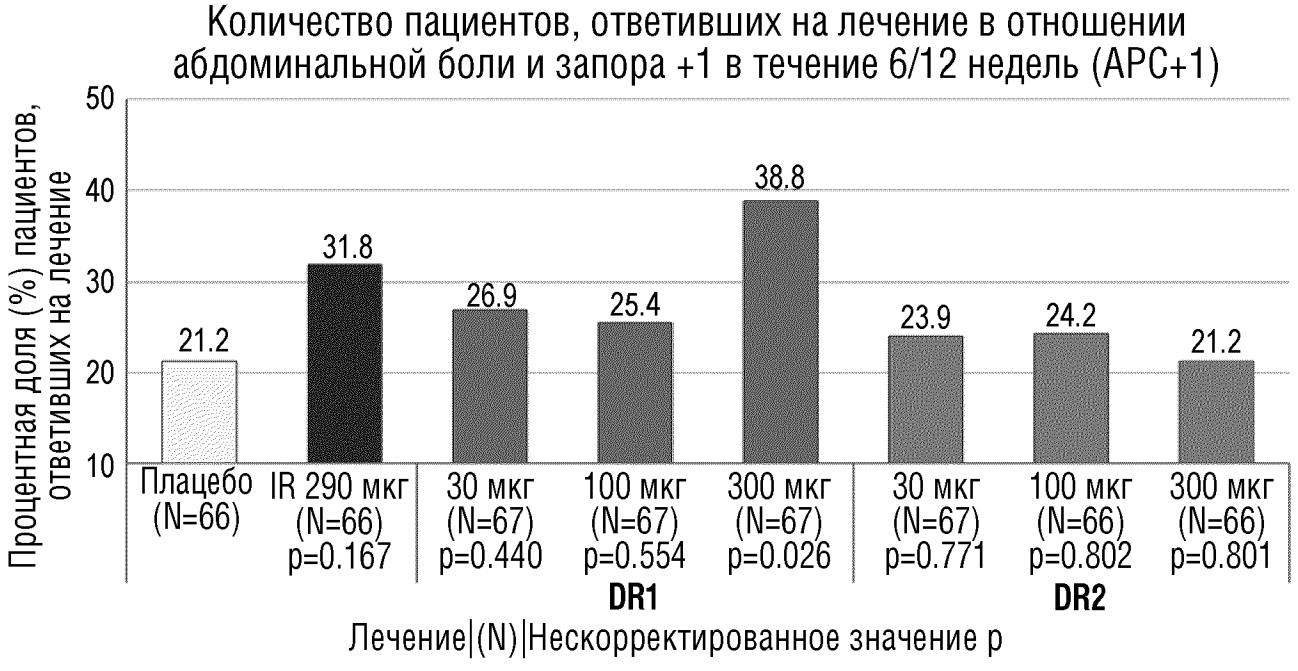
58. Способ по п.56, где боль выбрана из генерализованной абдоминальной боли, дивертикулярной болезни, боли, ассоциированной с синдром раздраженного кишечника (IBS), хронической или острой лучевой проктопатии (также обозначаемой как лучевой проктит), боли в прямой кишке, хронической прокталгии, скоротечной прокталгии, боли в анусе, хронической анальной трещины, послеоперационной боли в анусе, синдрома гиперактивного мочевого пузыря, недержания при напряжении, интерстициального цистита, синдрома болезненного мочевого пузыря, боли, ассоциированной со злокачественным новообразованием, боли, ассоциированной с неоплазиями желудочно-кишечного тракта, генерализованной тазовой боли, эндометриоза, орхиалгии, хронического простатита, простатодинии, вульводинии, уретрального синдрома, боли в пенисе, перианальной боли и боли, ассоциированной с язвенным колитом, язвенным проктитом или болезнью Крона.

По доверенности

ФИГ.1

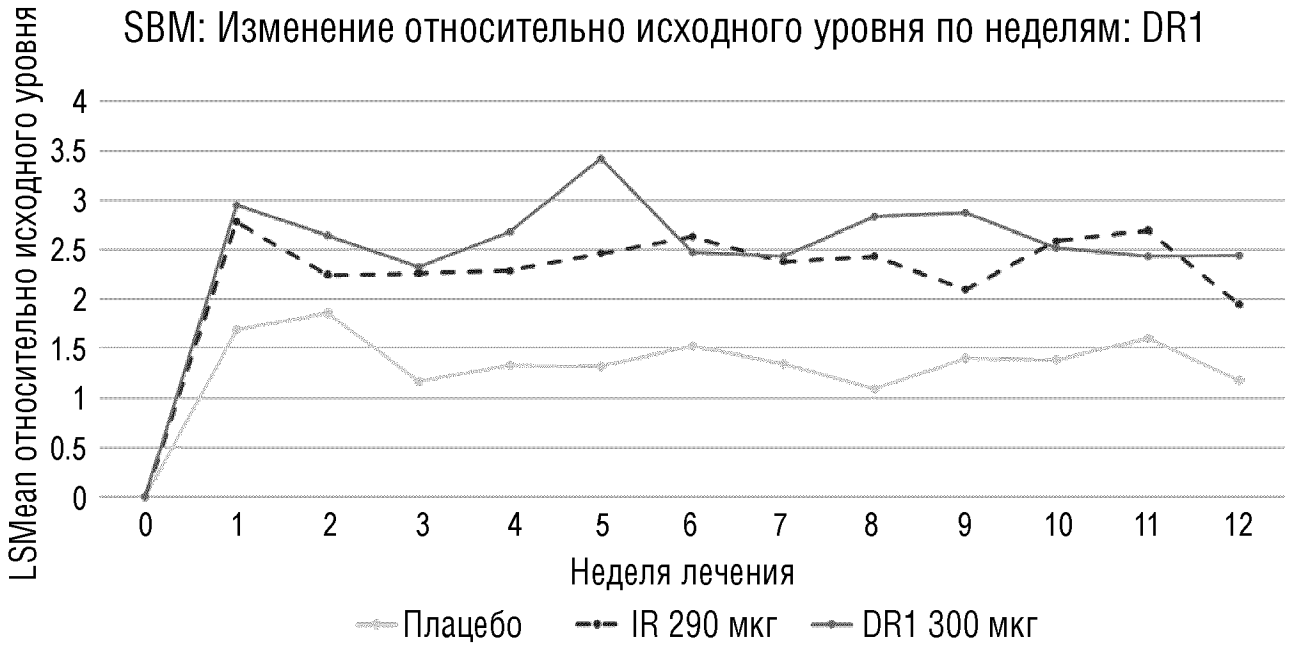


ФИГ.2



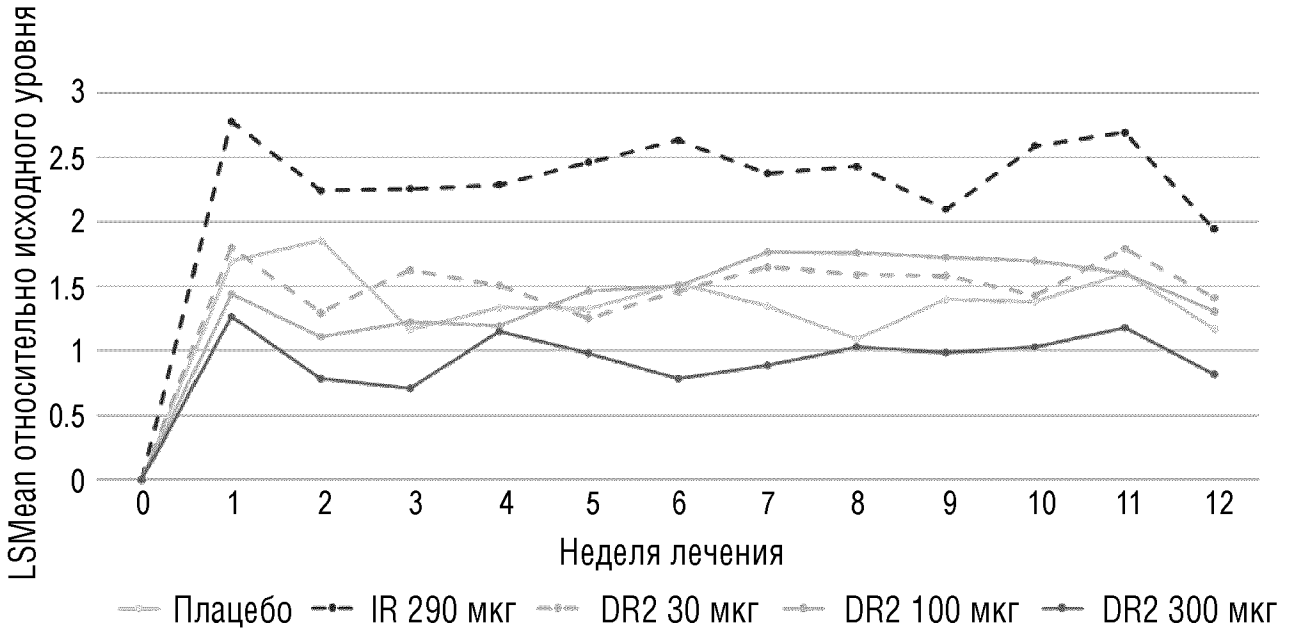
Значения p относительно плацебо при использовании теста CMH с учетом географической области; без поправки на множественность сравнений. Корреляционный анализ DR1 p=0,025; корреляционный анализ DR2 p=0,858

ФИГ.3А



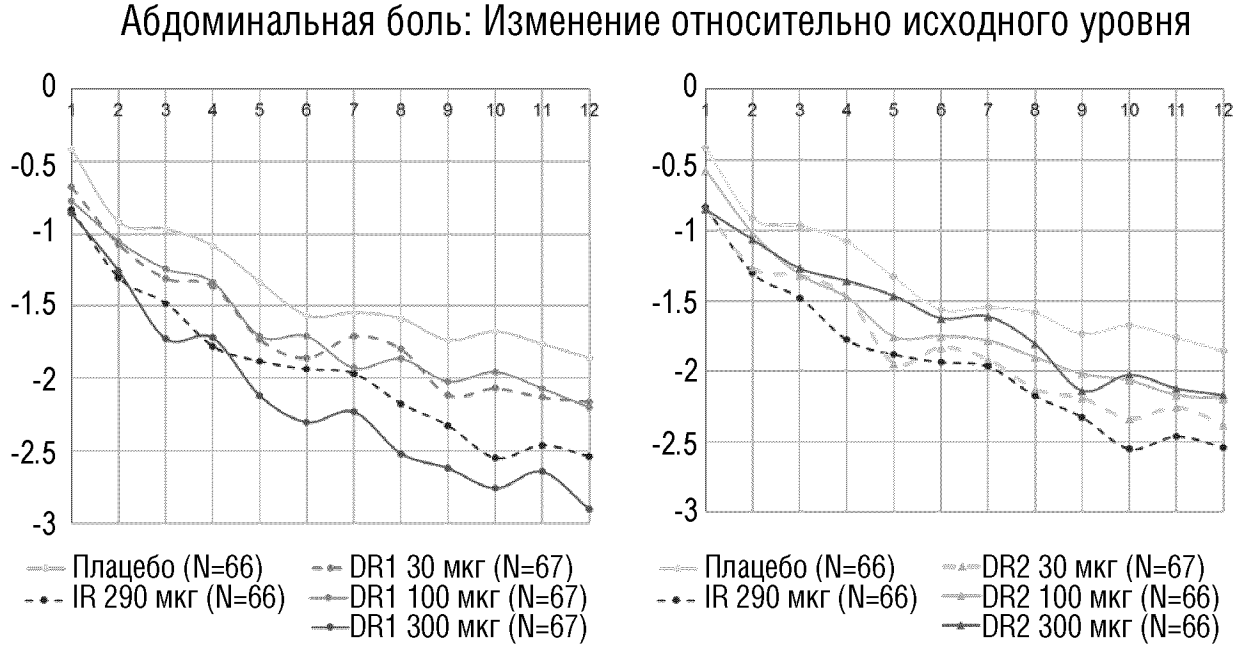
Среднеквадратичные средние значения (LSMean) основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты

ФИГ.3В



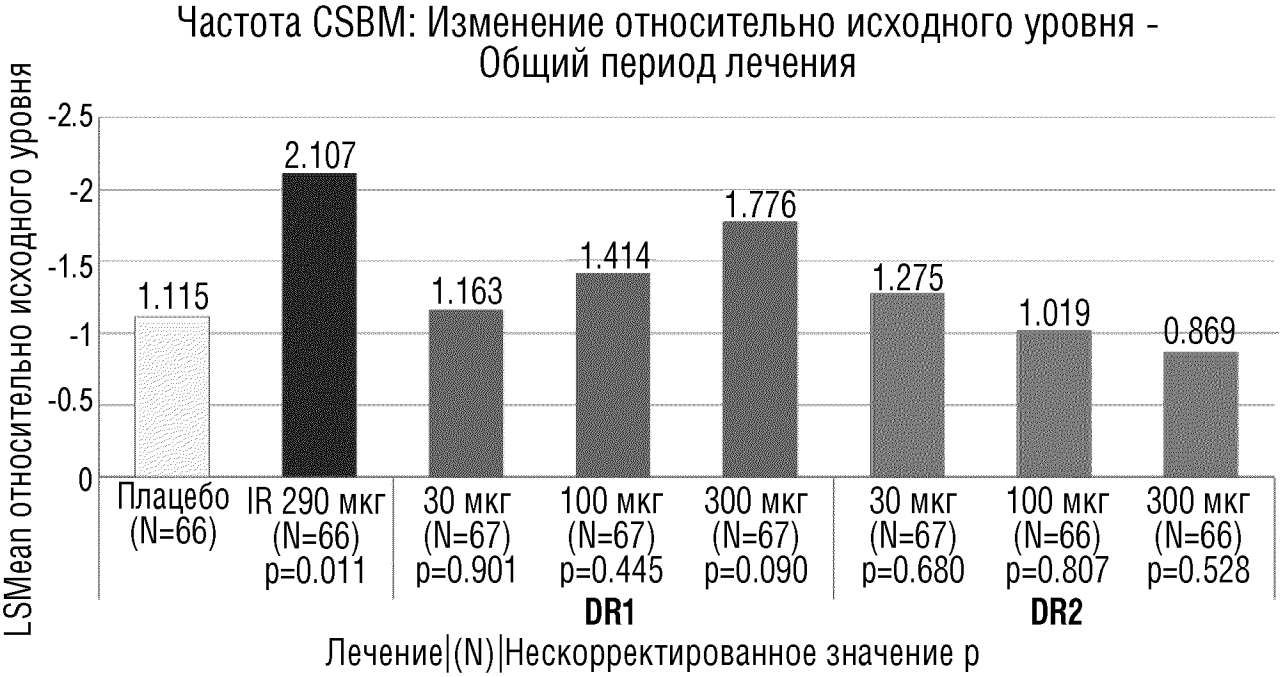
Среднеквадратичные средние значения (LSMean) основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты

ФИГ.4



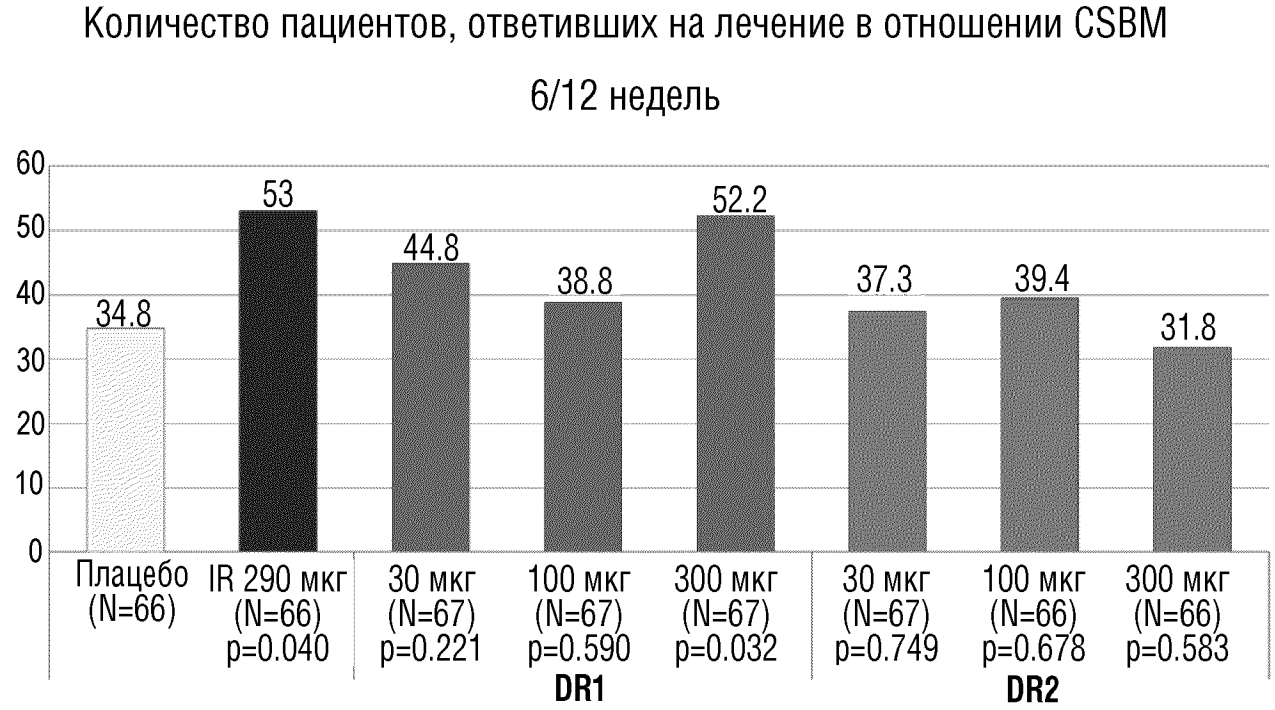
Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения на основе общего эффекта лечения из анализа MMRM, при этом схему лечения, неделю, географическую область и лечение по неделям использовали в качестве фиксированных эффектов, а исходный уровень - в качестве ковариаты. Структуру ошибок составной симметрии использовали для моделирования внутрииндивидуальной корреляции. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.

ФИГ.5



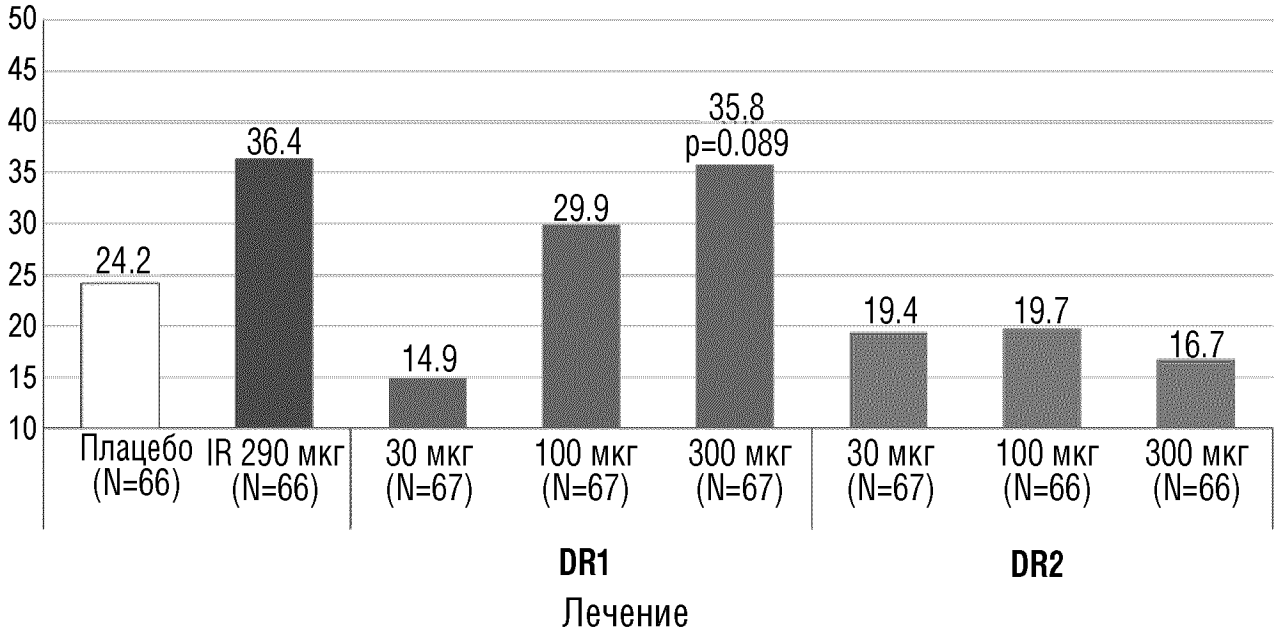
Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения на основе общего эффекта лечения из анализа MMRM, при этом схему лечения, неделю, географическую область и лечение по неделям использовали в качестве фиксированных эффектов, а исходный уровень - в качестве ковариаты. Структуру ошибок составной симметрии использовали для моделирования внутрииндивидуальной корреляции. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.
Тест на линейный тренд DR1: p=0,070; тест на линейный тренд DR2: p=0,420

ФИГ.6A



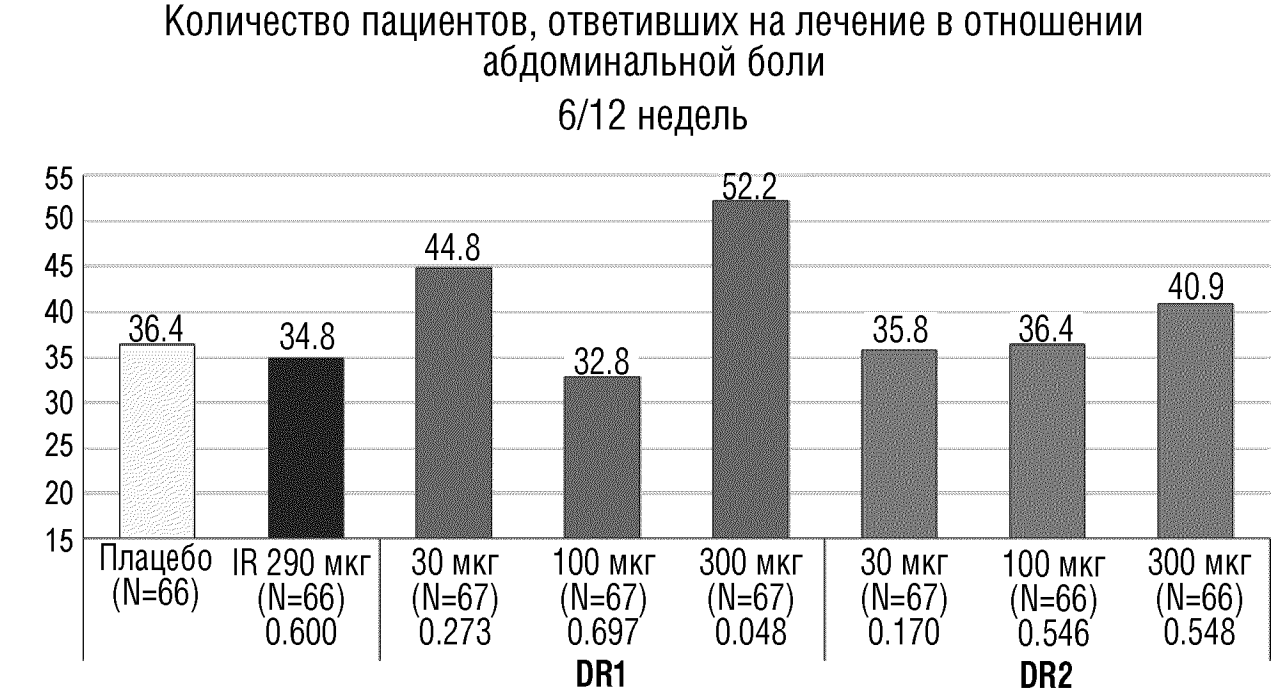
Значения p относительно плацебо при использовании теста CMH с учетом географической области; без поправки на множественность сравнений

ФИГ.6B



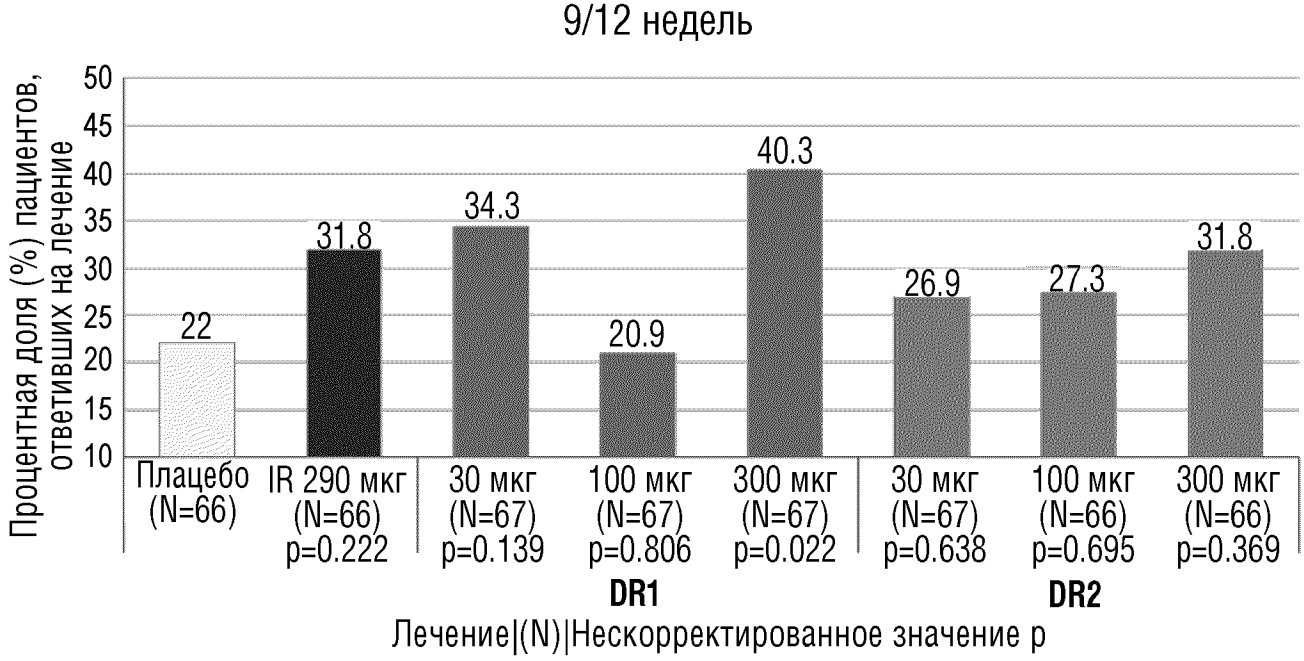
Значения p относительно плацебо при использовании теста CMH с учетом географической области; без поправки на множественность сравнений

ФИГ.7A



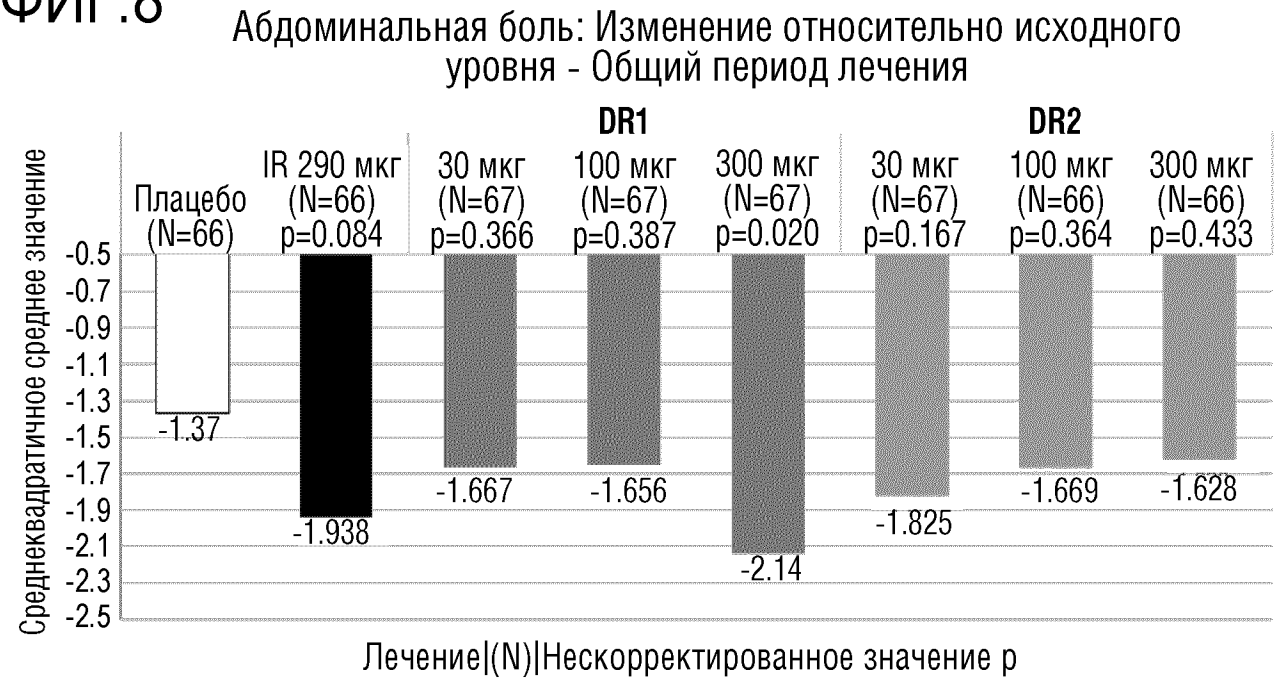
Значения p относительно плацебо при использовании теста CMH с учетом географической области; без поправки на множественность сравнений

ФИГ.7B



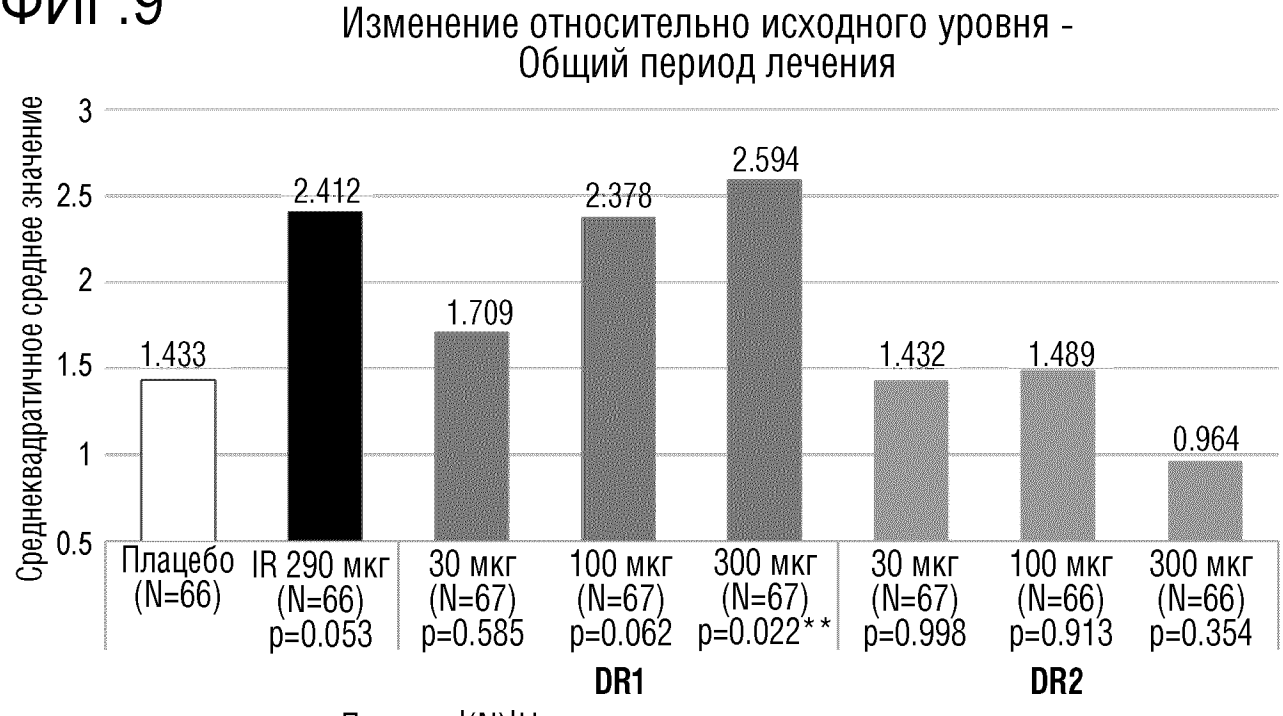
Значения p относительно плацебо при использовании теста CMH с учетом географической области; без поправки на множественность сравнений

ФИГ.8



Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения на основе общего эффекта лечения из анализа MMRM, при этом схему лечения, неделю, географическую область и лечение по неделям использовали в качестве фиксированных эффектов, а исходный уровень - в качестве ковариаты. Структуру ошибок составной симметрии использовали для моделирования внутрииндивидуальной корреляции. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.
Тест на линейный тренд DR1: p=0,028; тест на линейный тренд DR2: p=0,553

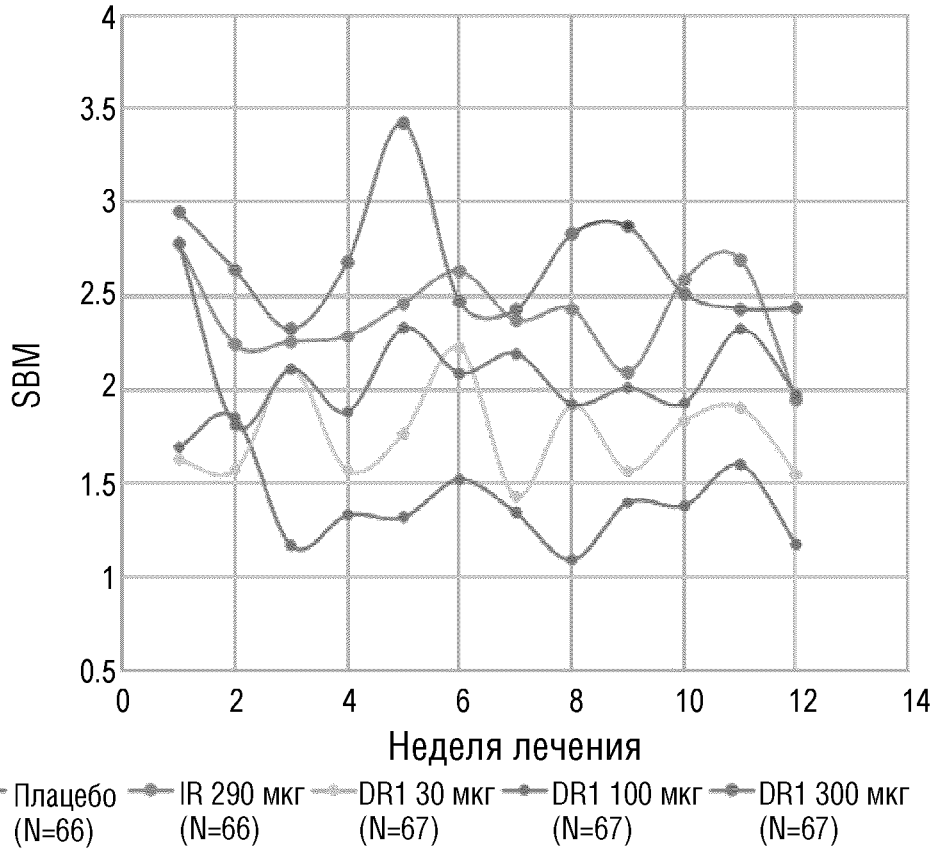
ФИГ.9

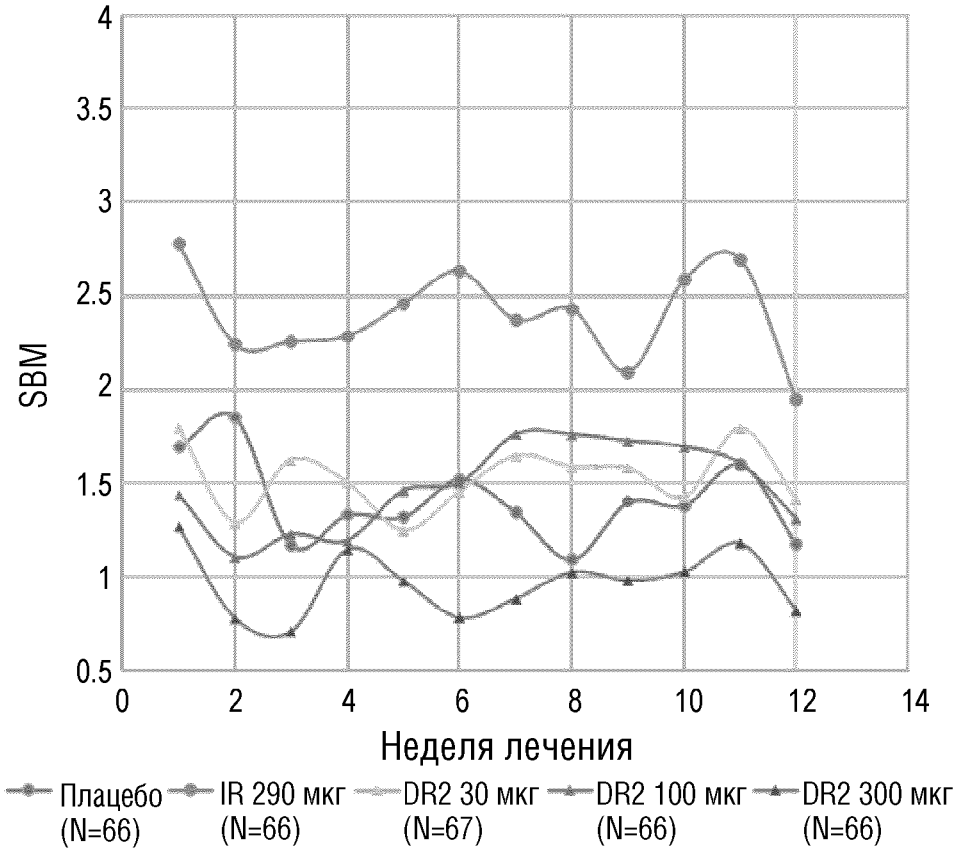


Среднеквадратичные средние значения основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты.
Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.

ФИГ.10

Частота SBM: Изменение относительно исходного уровня

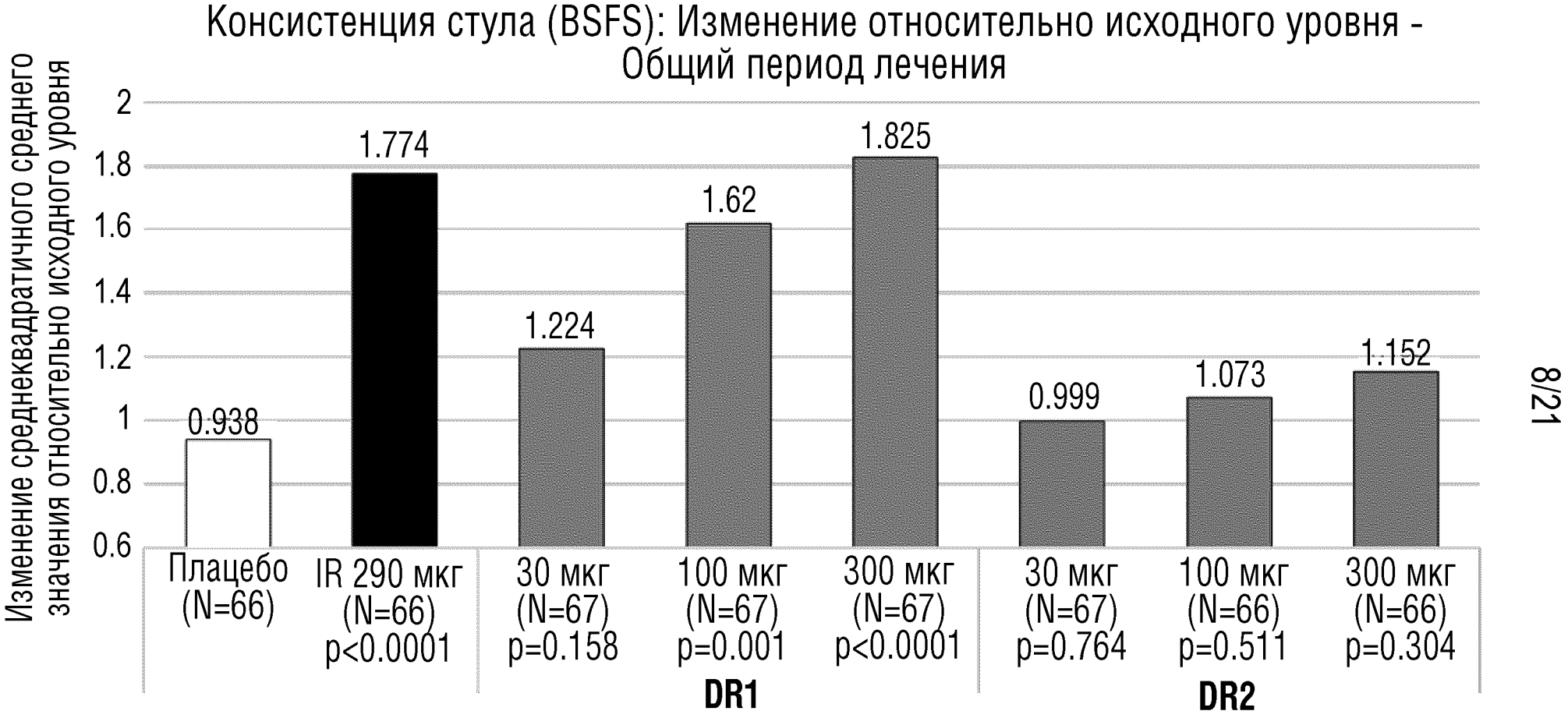




Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.

P<0,10: DR 1 30 мкг - Неделя 3; DR 1 100 мкг - Недели 1, 3; DR1 300 мкг - Недели 1, 3-5, 8-10-12; IR 290 мкг - Недели 1, 3, 5, 6, 8, 10

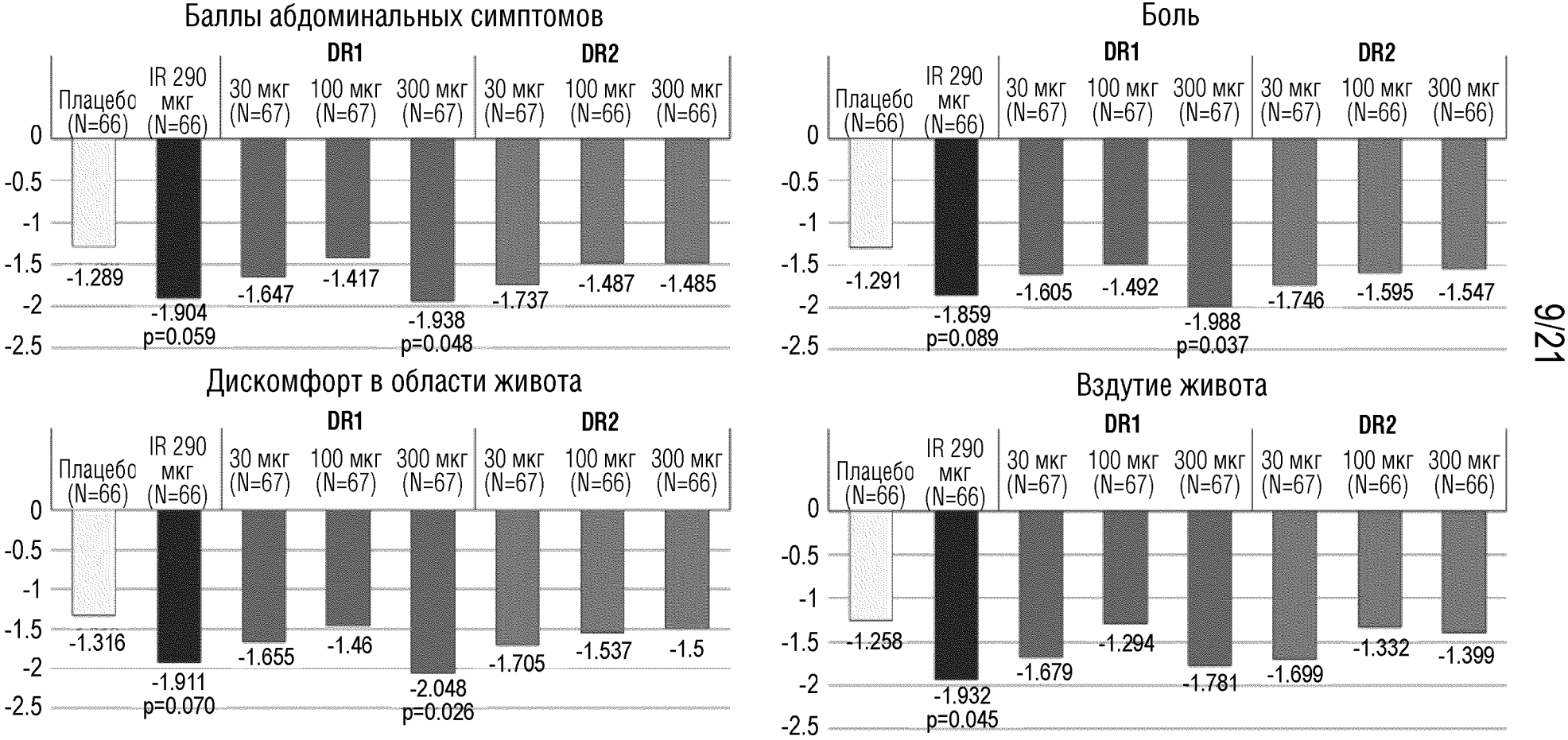
ФИГ.11



Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.

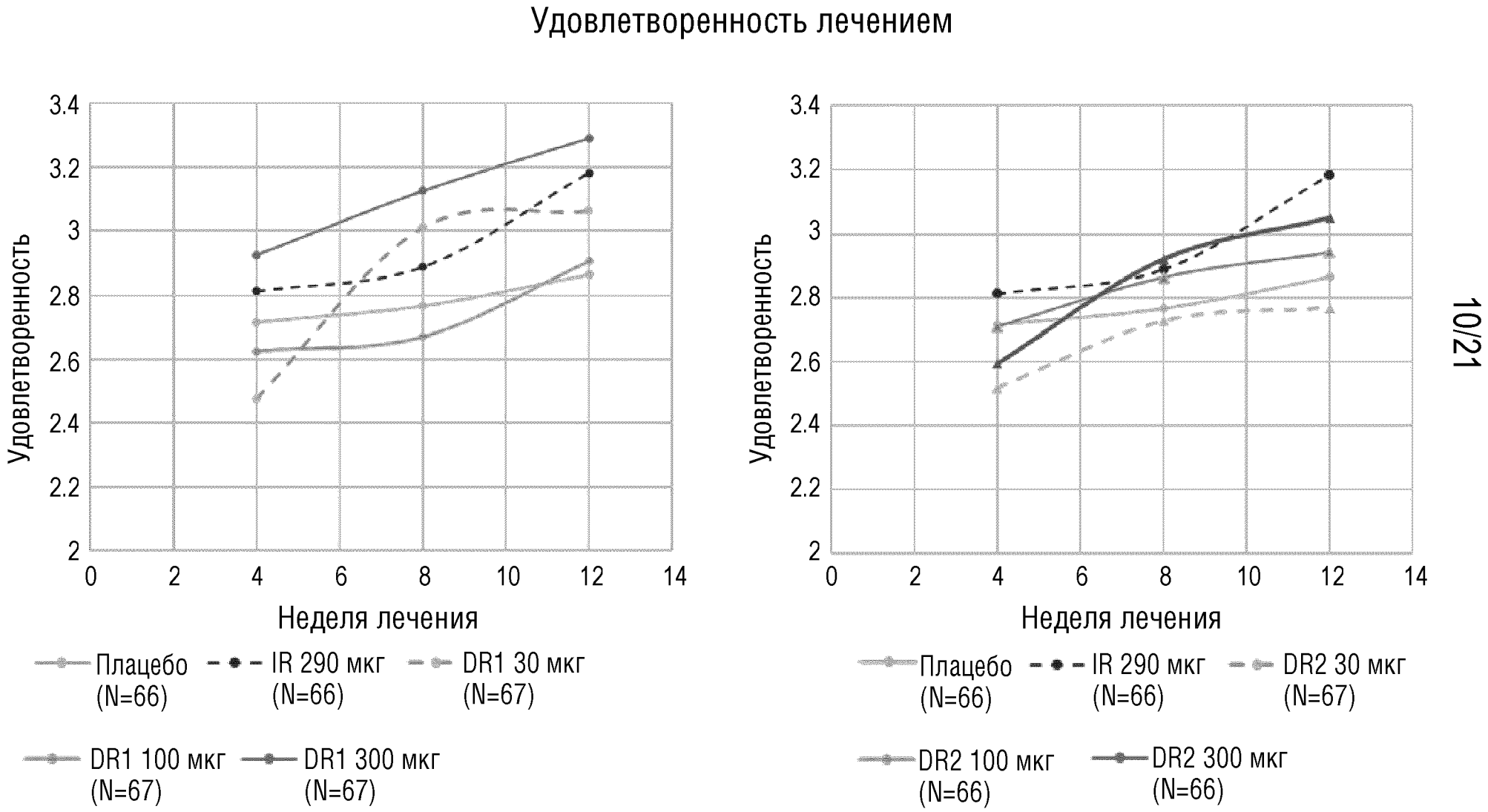
ФИГ.12

Баллы абдоминальных симптомов: Изменение относительно исходного уровня - Общий период лечения

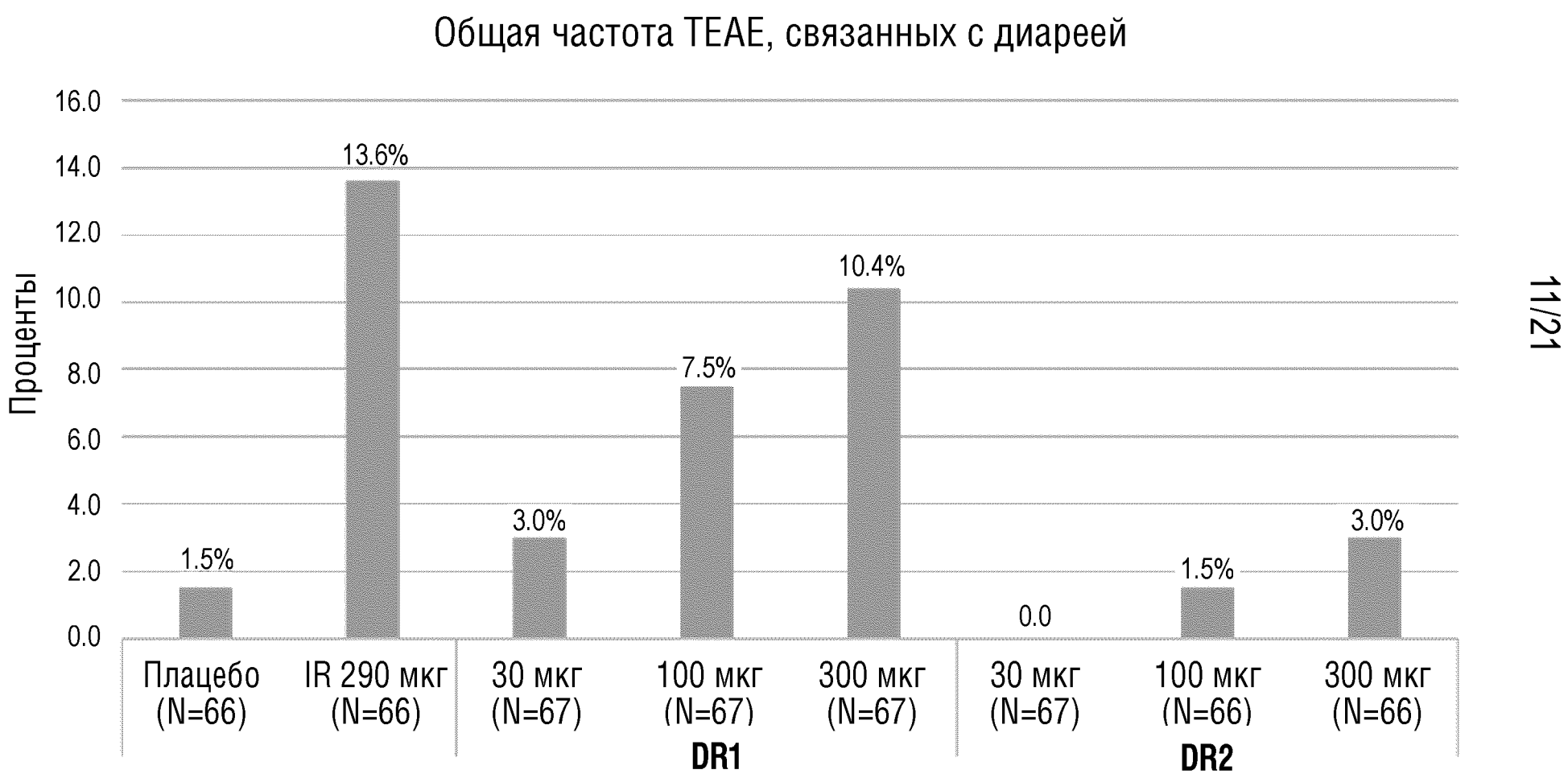


Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p.

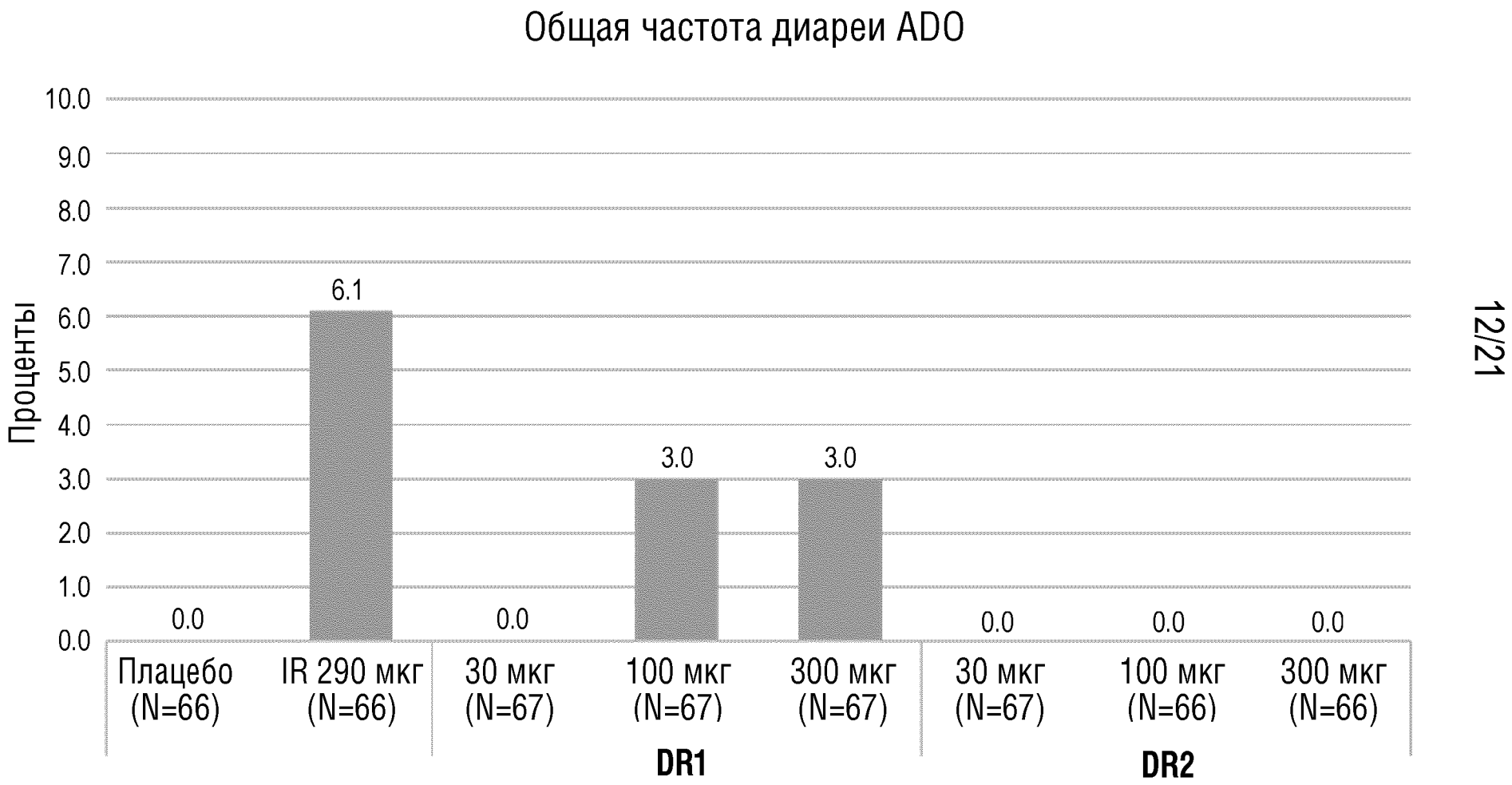
ФИГ.13


Удовлетворенность лечением
Удовлетворенность
Неделя лечения
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
DR1 30 мкг (N=67)
DR1 100 мкг (N=67)
DR1 300 мкг (N=67)
Удовлетворенность
Неделя лечения
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
DR2 30 мкг (N=67)
DR2 100 мкг (N=66)
DR2 300 мкг (N=66)

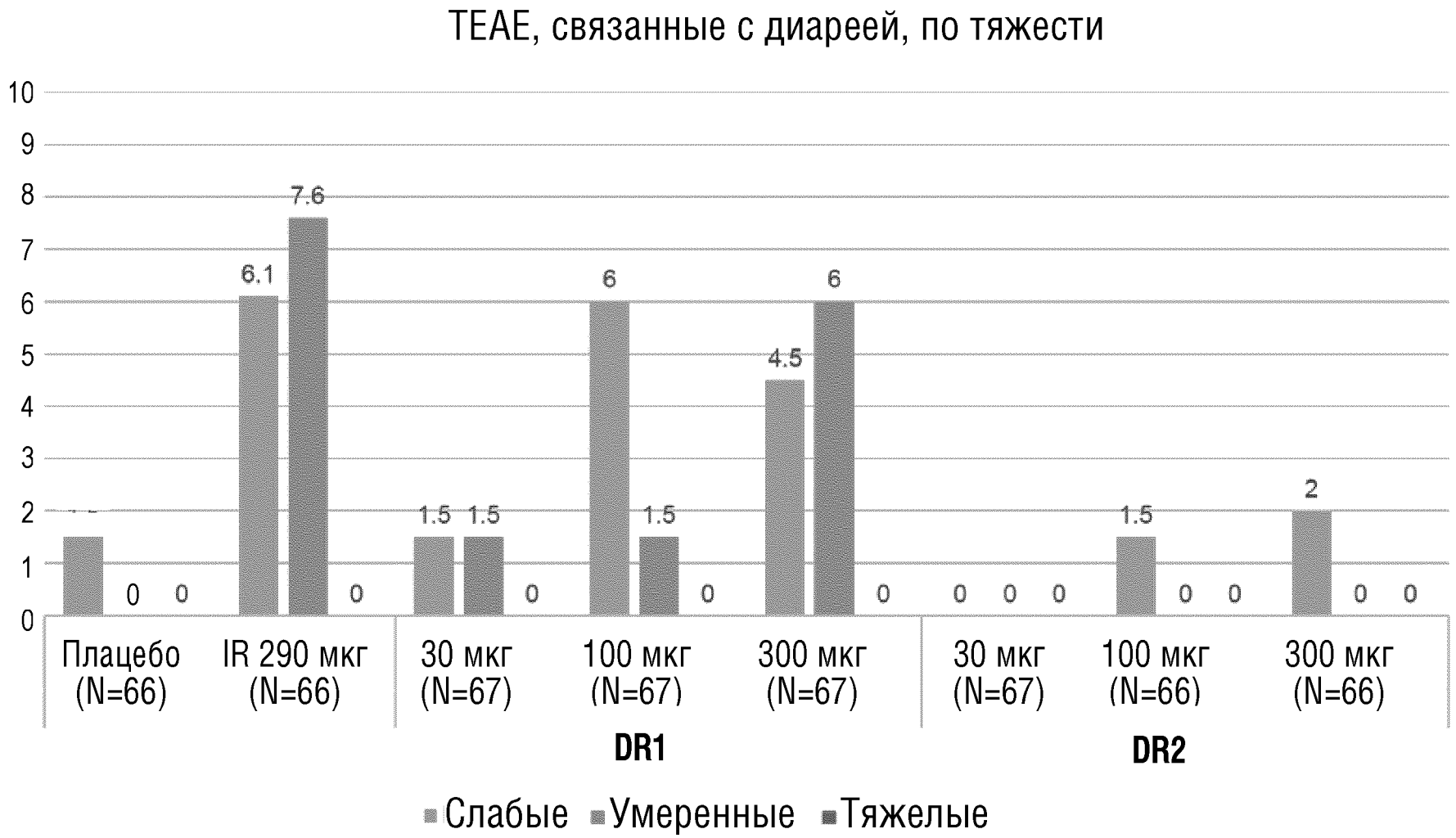
ФИГ.14


Общая частота TEAE, связанных с диареей
Проценты
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
1.5%
13.6%
3.0%
7.5%
10.4%
0.0
1.5%
3.0%
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=67)
300 мкг (N=67)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=66)
300 мкг (N=66)
DR1
DR2

ФИГ.15

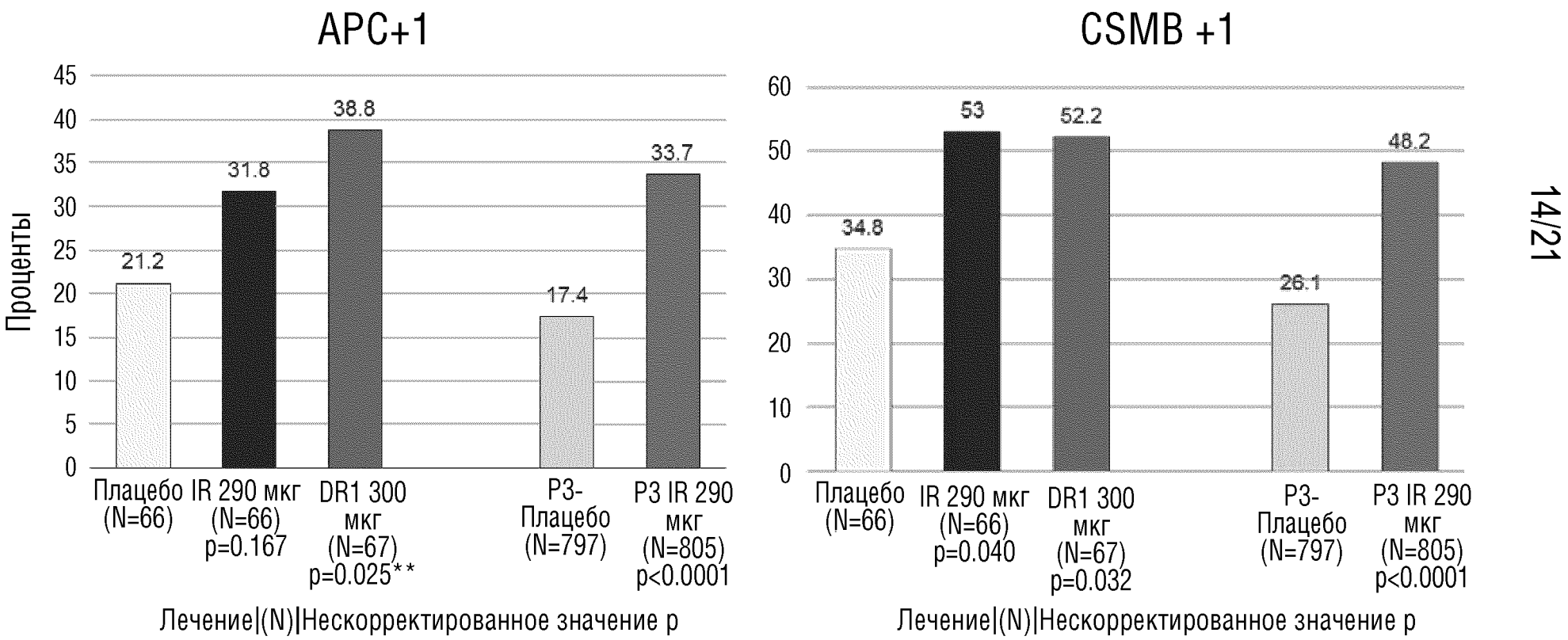

Общая частота диареи ADO
Проценты
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
6.1
3.0
3.0
0.0
0.0
0.0
0.0
0.0
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=67)
300 мкг (N=67)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=66)
300 мкг (N=66)
DR1
DR2

ФИГ.16

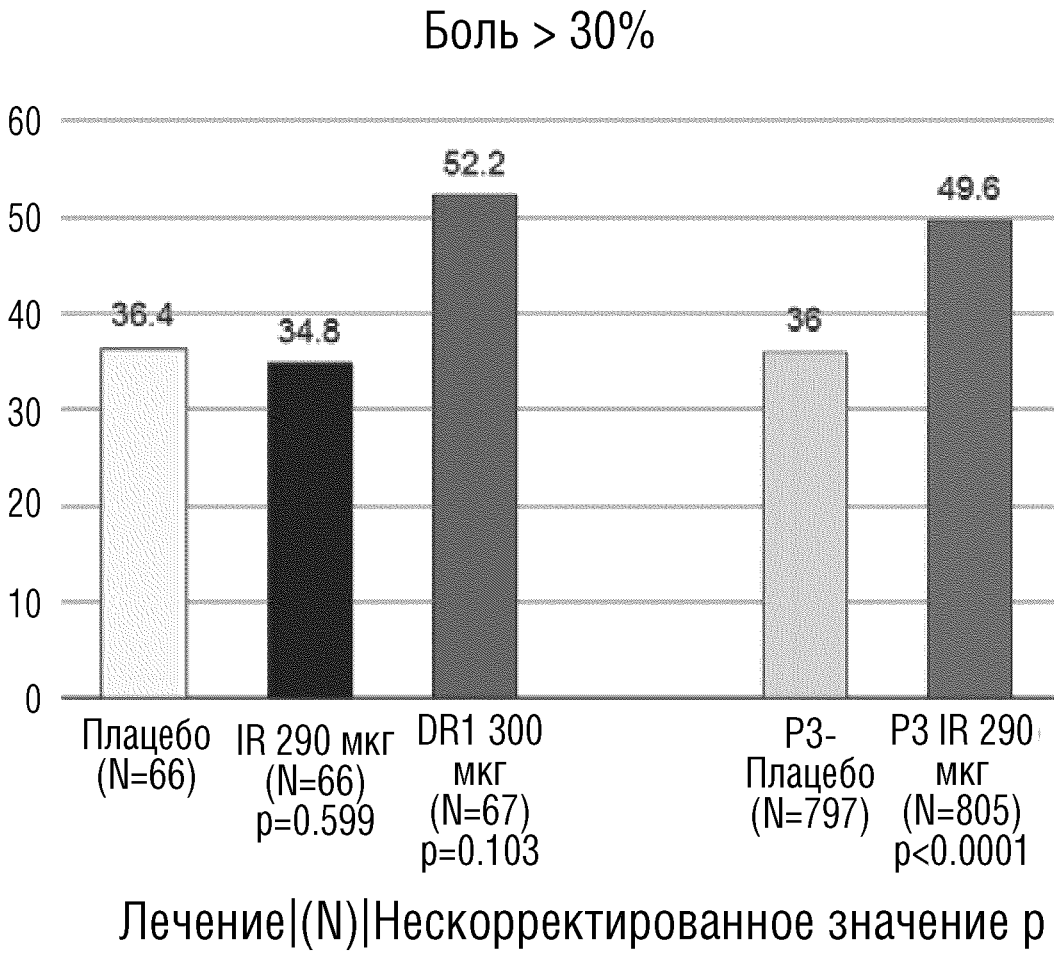

TEAE, связанные с диареей, по тяжести
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
7.6
6.1
6
6
4.5
2
1.5
1.5
1.5
1.5
1.5
0
0
0
0
0
0
0
0
0
0
0
0
0
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=67)
300 мкг (N=67)
30 мкг (N=67)
100 мкг (N=66)
300 мкг (N=66)
DR1
DR2
Слабые
Умеренные
Тяжелые

ФИГ.17А

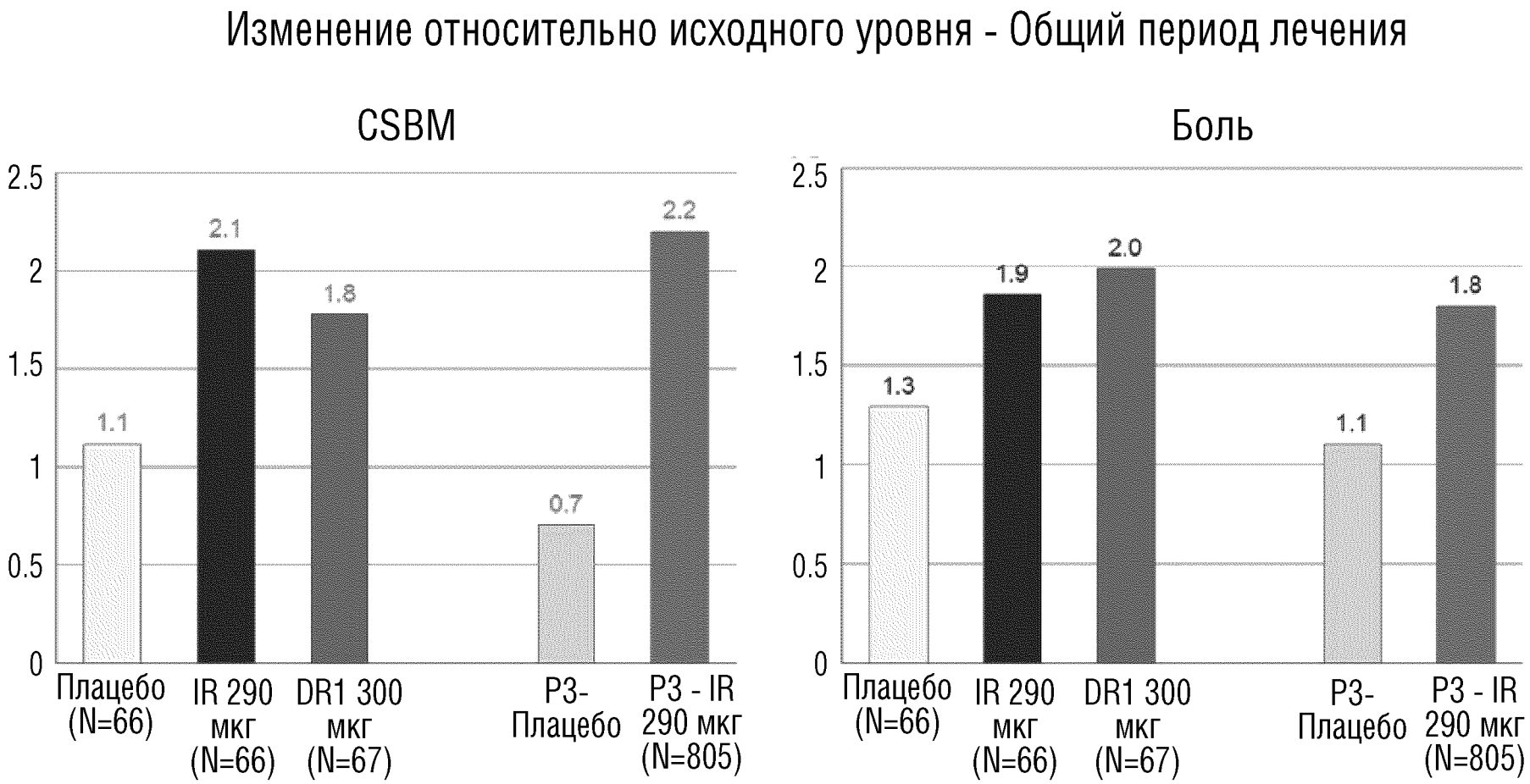
Параметры эффективности при использовании референсных пациентов, ответивших на лечение через 6/12 недель в испытании фазы 3



ФИГ.17B

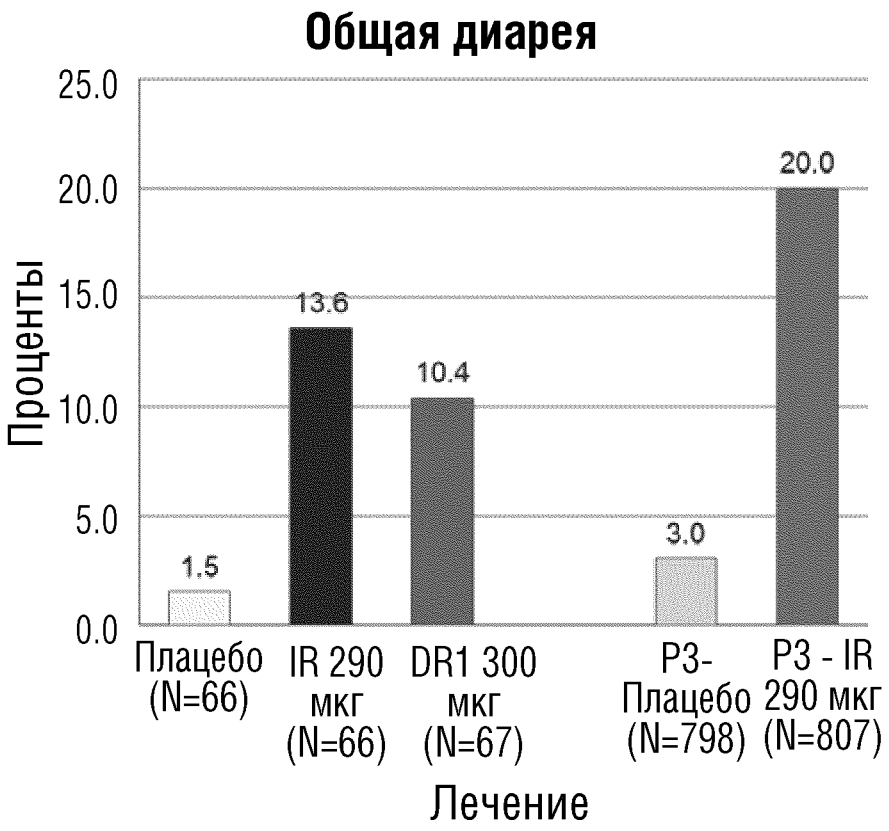

Боль > 30%
60
50
40
30
20
10
0
36.4
34.8
52.2
36
49.6
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66) p=0.599
DR1 300 мкг (N=67) p=0.103
P3-Плацебо (N=797)
P3 IR 290 мкг (N=805) p<0.0001
Лечение|(N)|Нескорректированное значение p

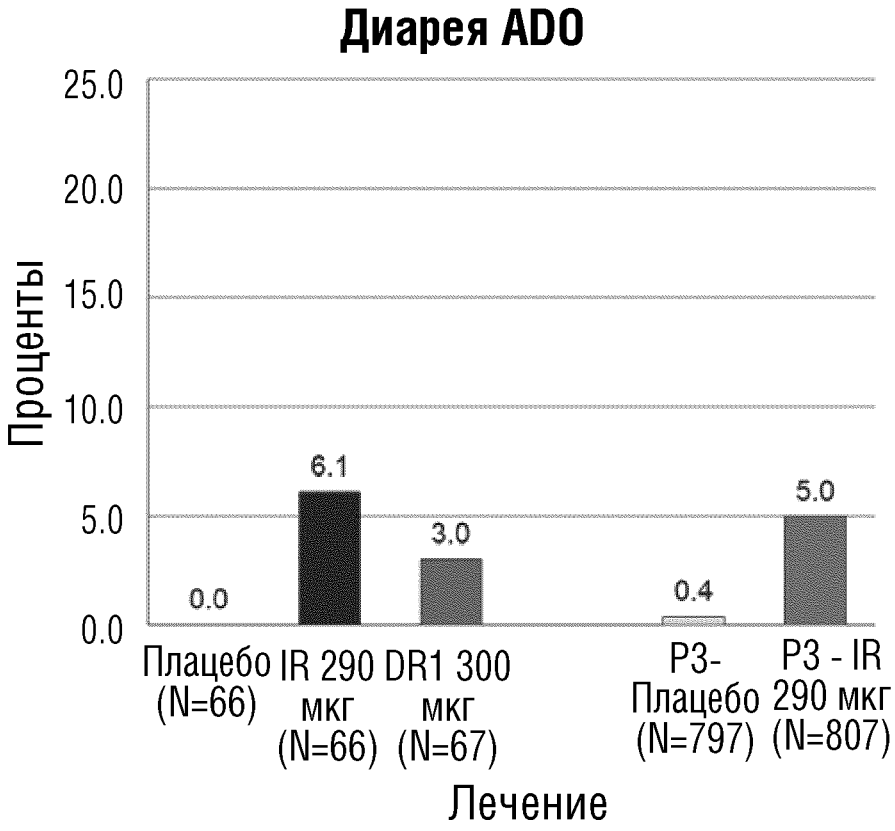
ФИГ.17C


Изменение относительно исходного уровня - Общий период лечения
CSBM
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1.1
2.1
1.8
0.7
2.2
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
DR1 300 мкг (N=67)
P3-Плацебо
P3 - IR 290 мкг (N=805)
Боль
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1.3
1.9
2.0
1.1
1.8
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
DR1 300 мкг (N=67)
P3-Плацебо
P3 - IR 290 мкг (N=805)

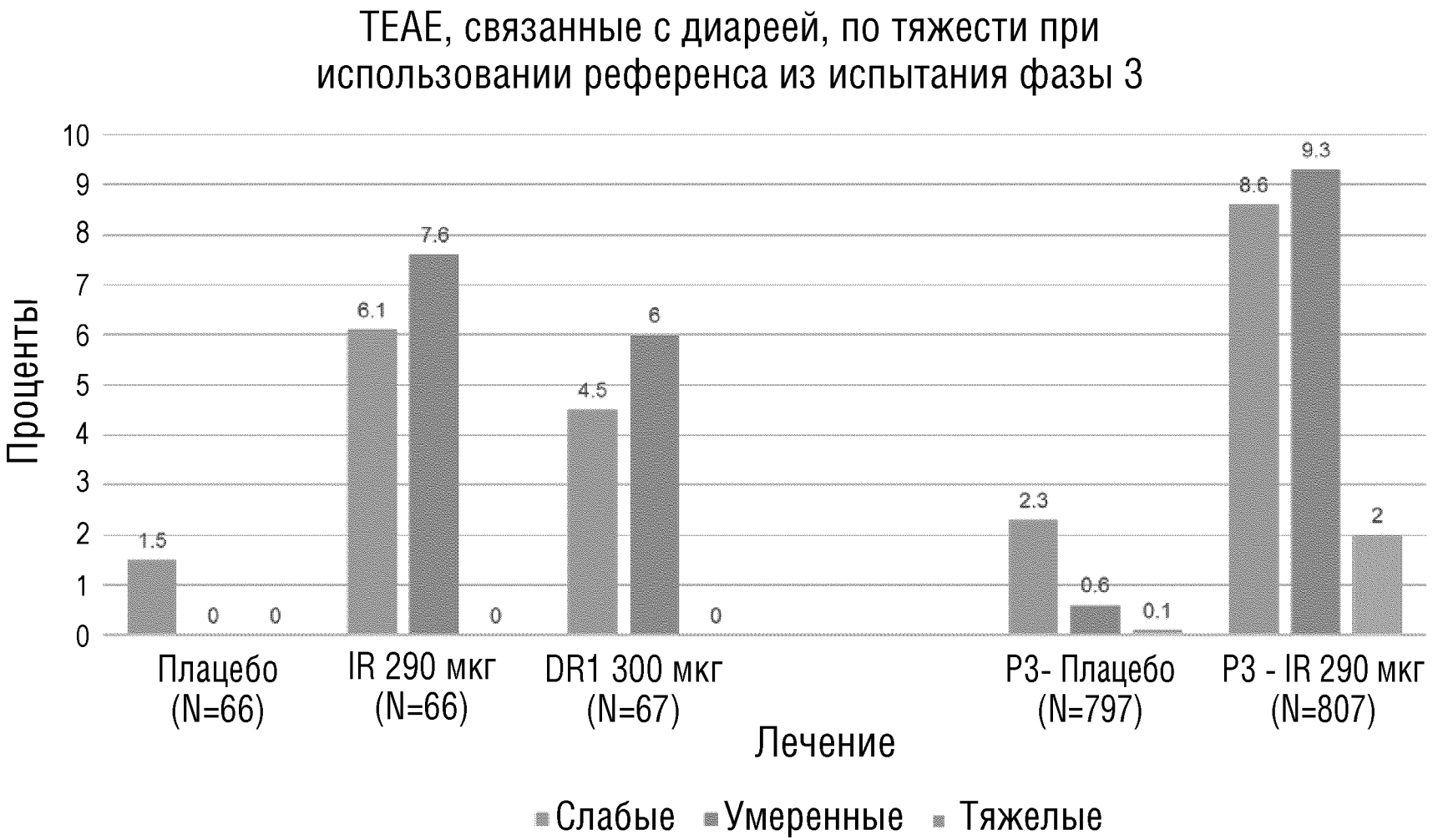
ФИГ.18

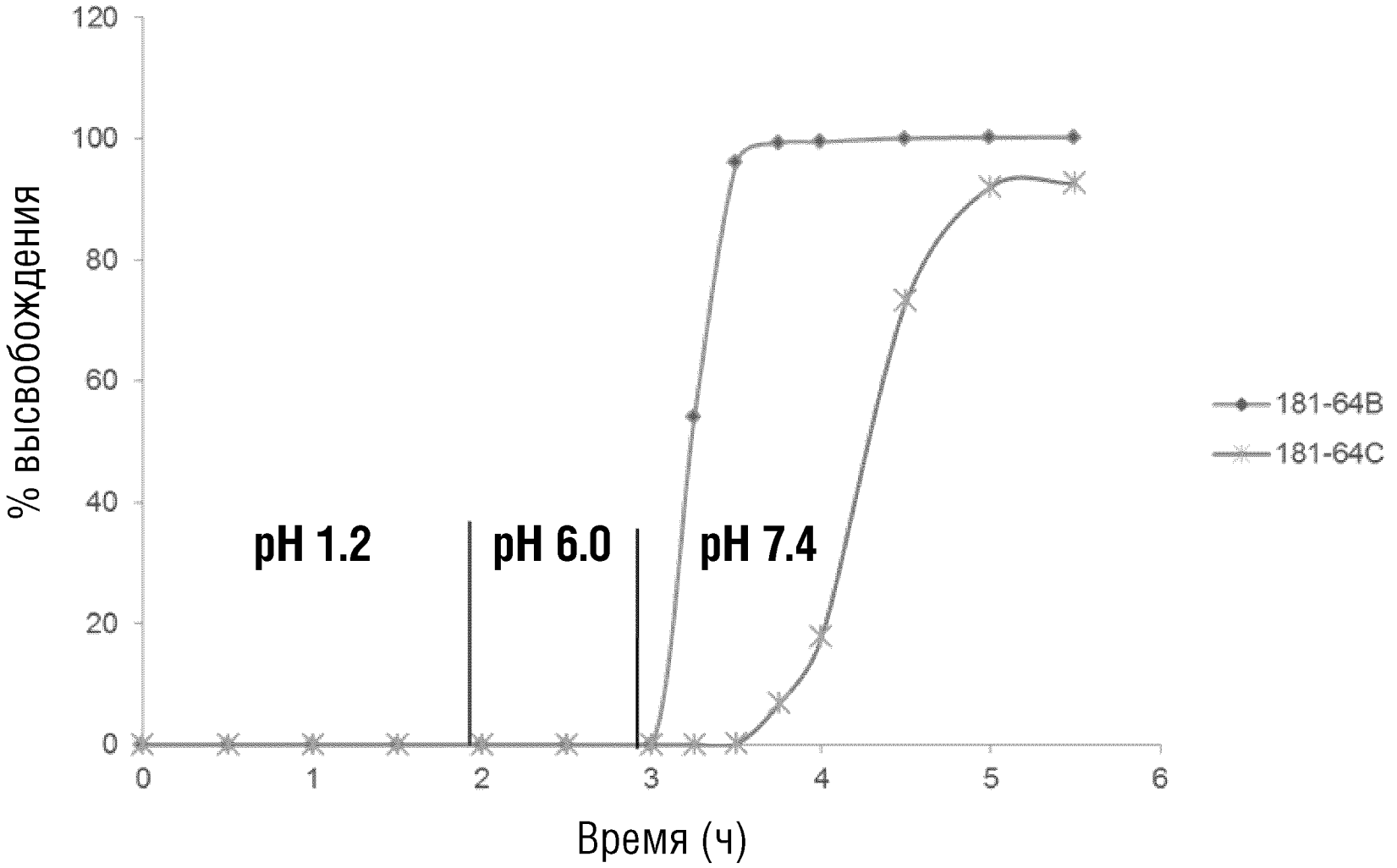
Частоты TEAE, связанных с диареей, при использовании референса из испытания фазы 3



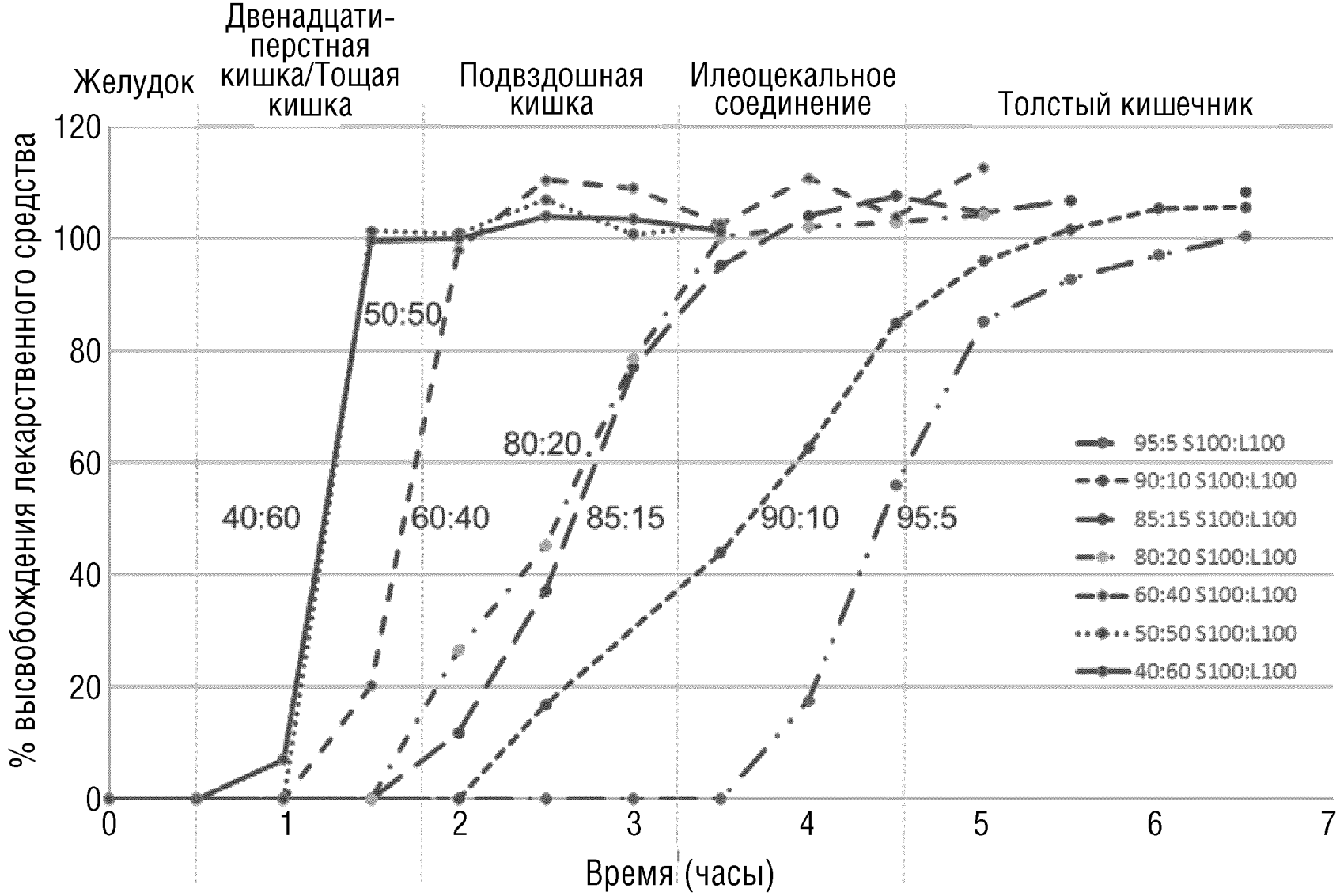


ФИГ.19

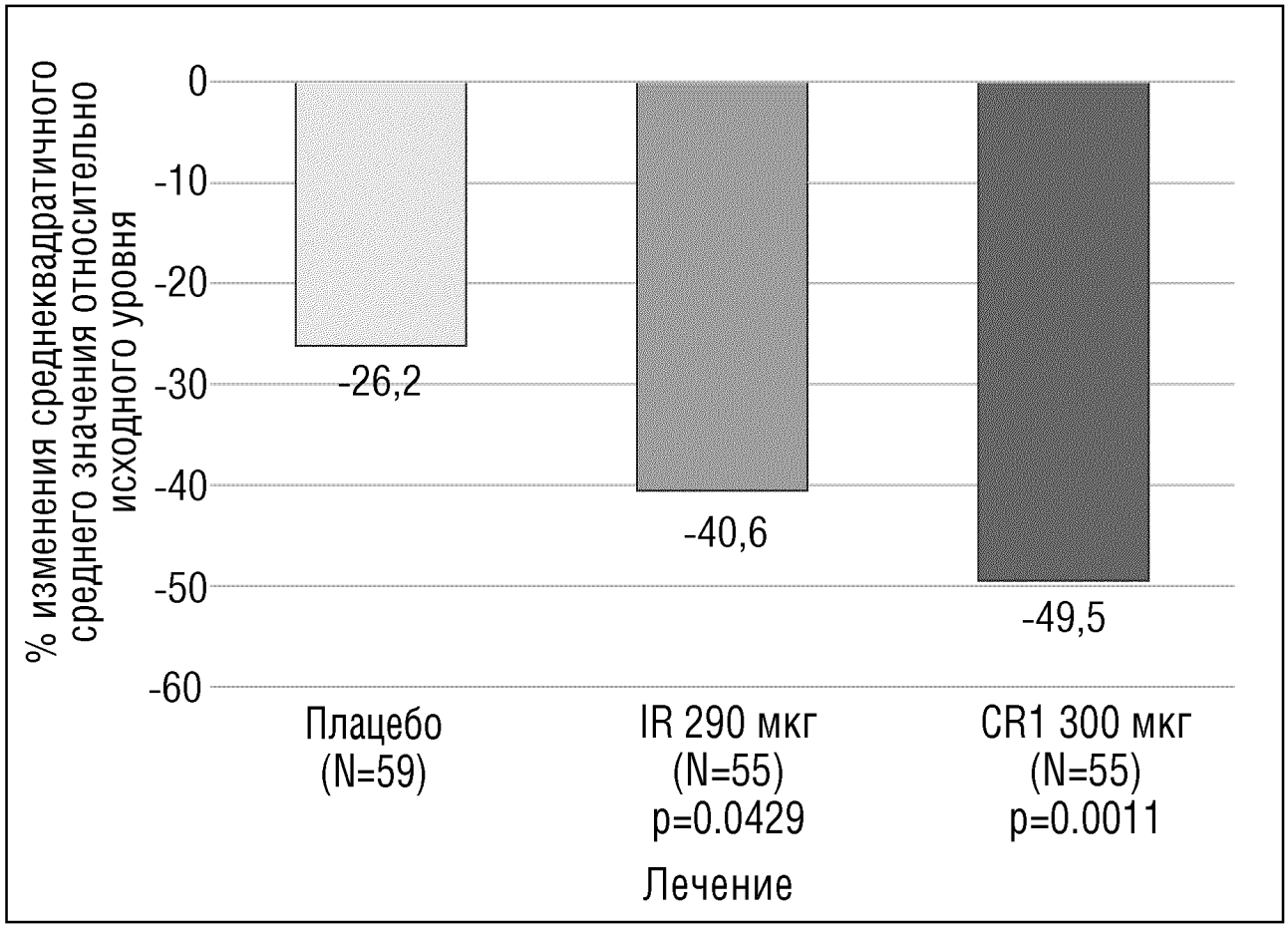

TEAE, связанные с диареей, по тяжести при использовании референса из испытания фазы 3
Проценты
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
1.5
0
0
6.1
7.6
0
4.5
6
0
2.3
0.6
0.1
8.6
9.3
2
Плацебо (N=66)
IR 290 мкг (N=66)
DR1 300 мкг (N=67)
P3- Плацебо (N=797)
P3 - IR 290 мкг (N=807)
Лечение
Слабые
Умеренные
Тяжелые


120
100
80
60
40
20
0
% высвобождения
pH 1.2
pH 6.0
pH 7.4
0
1
2
3
4
5
6
Время (ч)
181-64B
181-64C

ФИГ.20В


Желудок
Двенадцати-перстная кишка/Тощая кишка
Подвздошная кишка
Илеоцекальное соединение
Толстый кишечник
% высвобождения лекарственного средства
120
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Время (часы)
40:60
50:50
60:40
80:20
85:15
90:10
95:5
95:5 S100:L100
90:10 S100:L100
85:15 S100:L100
80:20 S100:L100
60:40 S100:L100
50:50 S100:L100
40:60 S100:L100

ФИГ.21



Значения p относительно плацебо и среднеквадратичные средние значения основаны на ANCOVA с использованием схемы лечения и географической области в качестве фиксированного эффекта и исходного уровня в качестве ковариаты. Не использовали поправку на множественность сравнений для значений p