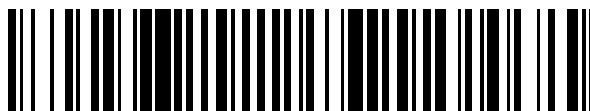


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 366**

51 Int. Cl.:

A61K 36/47

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007** **E 10007687 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012** **EP 2241318**

54 Título: **Método para tratamiento de síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante**

30 Prioridad:

01.05.2006 US 797076 P

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

19.04.2013

73 Titular/es:

NAPO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

250 E. GRAND AVENUE, SUITE 90

SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4824, US

72 Inventor/es:

QUART, BARRY y

ROSENBAUM, DAVID

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 401 366 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para tratamiento de síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

Antecedentes de la invención

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional común del intestino que tiene un efecto pronunciado sobre la calidad de vida. Una característica de definición del SII es malestar abdominal o dolor. El Criterio de Roma II para Diagnóstico (un sistema para diagnosticar trastornos gastrointestinales funcionales basado en los síntomas) para el SII es como sigue: al menos 12 semanas o más, que se requiere que no sean consecutivas, en los 12 meses precedentes de malestar abdominal o dolor que está acompañado por al menos dos de las siguientes características: (1) se alivia con la defecación y/o (2) el comienzo está asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones y/o (3) el comienzo está asociado a un cambio en la forma (aspecto) de la deposición.

Otros síntomas que soportan el diagnóstico del SII incluyen dolor; paso anormal de la deposición (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta); paso de mucosidad e hinchazón o sensación de distensión abdominal. Los pacientes se pueden subdividir por sus hábitos intestinales subyacentes: (i) SII con diarrea predominante, (ii) SII con estreñimiento predominante y (iii) estreñimiento que alterna con diarrea (SII alternante).

La patofisiología del SII se entiende deficientemente a pesar del hecho de que aproximadamente un cuarto de la población en el R.U. puede presentar los síntomas y aproximadamente el 15 por ciento de los adultos de EE.UU., indica síntomas que son consistentes con el diagnóstico del SII. Se estima que sólo el 25 por ciento de las personas con SII procura cuidado médico. Además, los pacientes a los que se les diagnostica SII tienen riesgo aumentado de otros trastornos funcionales no gastrointestinales tales como fibromialgia y cistitis intersticial.

El SII es el diagnóstico más común hecho por gastroenterólogos en los EE.UU., y justifica el 12 por ciento de las visitas a médicos de atención primaria. Se gastan aproximadamente 8 mil millones de dólares en costes médicos directos y 25 mil millones de dólares en costes indirectos anualmente en los EE.UU., para diagnóstico y tratamiento del SII. Así, el SII justifica una gran proporción de los costes anuales en asistencia sanitaria en los EE.UU.

El tratamiento primario del SII implica asesoramiento y modificación dietética. El tratamiento con fármacos se considera que es beneficioso si se dirige a los síntomas individuales. Para los casos con diarrea predominante, se pueden usar fármacos antidiarreicos tales como loperamida, que trata la diarrea, pero no el dolor abdominal. Puesto que el dolor abdominal es una de las características de definición del SII, los fármacos antidiarreicos no tratan adecuadamente el SII (Jailwala *et al.*, 2.000, *Ann Intern Med.* 2.000; 133: 136-147; Cremonini *et al.*, 2.004, *Minerva Med* 95: 427-441). Para casos con estreñimiento predominante, con frecuencia se usa ispaghula para aumentar la fibra dietética. En el caso de que los pacientes tengan dolor y distensión como síntomas predominantes, comúnmente se usan antiespasmolíticos. Con frecuencia se usan mebeverina y esencia de menta piperita en dichos casos. Otros agentes que se han probado para tratar el SII incluyen beta-bloqueantes, naloxona, ondansetrón, bloqueadores de los canales de calcio, simeticona, leuporelin, octreotida y antagonistas de la colecistocinina con resultados variables (Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 31ª Edición (1.996) pág. 1.197).

Las Patentes de EE.UU. Nos. 5.211.944 y 5.494.661 a Tempesta desvelan el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de infecciones víricas. Rozhon *et al.*, Publicación de Patente de EE.UU. N° 2005/0019389, desvelan el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de diarrea secretora o del viajero. Di Cesare *et al.*, 2.002, *Am J Gastroenterol* 10: 2.585-2.588 desvelan un estudio clínico de crofelemer como tratamiento para la diarrea del viajero comparado con placebo. Las dosis usadas en este estudio fueron 500 mg/día (125 cuatro veces al día); 1.000 mg/día (250 mg cuatro veces al día) y 2.000 mg/día (500 mg cuatro veces al día) durante dos días. El estudio demostró que la composición era útil para la mejora de la frecuencia de las deposiciones y los síntomas gastrointestinales en los pacientes con diarrea del viajero.

La citación o identificación de cualquier referencia en esta sección o cualquier otra sección de esta solicitud no se debe interpretar como una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior para la presente solicitud.

La patente internacional WO 98/16111 A desvela el uso de una composición farmacéutica que comprende proantocianidinas de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de síndrome del intestino inflamado. Se desvela además la vía de administración y las dosis para uso.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una cantidad de crofelemer eficaz para tratar SII-e para uso en el tratamiento de al menos un síntoma del síndrome del intestino irritable con estreñimiento-predominante (SII-e).

Síntomas ejemplares de SII-e incluyen dolor; malestar abdominal, tal como plenitud abdominal, hinchazón o inflamación; frecuencia anormal de las deposiciones, es decir, menos de tres movimientos de intestino a la semana; deposiciones duras o grumosas; esfuerzo durante un movimiento de intestino; urgencia y sensación de movimiento

incompleto del intestino. Así, en una realización, la invención proporciona una cantidad para uso para el tratamiento de uno o más síntomas del SII-e que comprende administrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad de crofelemer eficaz para tratar uno o más síntomas del SII-e. En realizaciones preferidas, la dosis para uso de crofelemer se formula para administración oral en una cantidad de entre 250 mg al día y 4.000 mg al día.

- 5 En una realización particular, la composición de la invención se coadministra con un compuesto antiinflamatorio o analgésico, compuesto que no es absorbido de manera sistémica preferiblemente o se modifica de manera que el compuesto no sea absorbido de manera sistémica. Dichos compuestos incluyen: 5-ASA, sulfasalazina, mesalamina, APAZA, celecoxib y rofecoxib.

- 10 En una realización particular, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento del dolor asociado al SII-e. En otra realización, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de malestar abdominal asociado al SII-e.

Opcionalmente, se pueden coadministrar agentes analgésicos o antiinflamatorios con la composición. En particular, la composición se formula o se modifica de manera que no se absorba de manera sistémica, es decir, sólo 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o menor que 0,5% absorbido de la dosis determinada.

- 15 En otra realización más, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la frecuencia anormal de las deposiciones asociada al SII-e.

- El crofelemer útil en la presente invención se aísla preferiblemente de una especie *Croton* o especie *Calophyllum*. Por ejemplo, la composición se puede aislar de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el crofelemer se puede aislar de una *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. por el método desvelado en el Ejemplo 2, más adelante, o desvelado en la Patente de EE.UU. N° 5.211.944 o en Ubillas et al., 1.994, *Phytomedicine* 1, 77-106. La solicitud PCT de patente PCT/US00/02687, publicada como patente internacional WO 00/47062, desvela un método de fabricación de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. En una realización preferida, la composición se protege de manera entérica, por ej., con cubierta entérica. Así, en una realización particular, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la frecuencia anormal de las deposiciones asociada al SII-e, en la que dicha cantidad está entre 250 mg al día y 4.000 mg al día de crofelemer protegido de manera entérica.

- La composición polimérica de proantocianidina de la invención es crofelemer. Crofelemer (CAS 148465-45-6) es una proantocianidina oligomérica de longitudes de cadena variables procedente de la Sangre del Dragón de *Croton lecheri* de la familia *Euphorbiaceae*. El crofelemer tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1.900 daltons a aproximadamente 2.700 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena de crofelemer oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 unidades con una longitud de cadena media de aproximadamente 8 unidades. Así, en una realización preferida, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la frecuencia anormal de las deposiciones asociada al SII-e que comprende administrar por vía oral a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, una cantidad de crofelemer protegida de manera entérica, eficaz, para tratar la frecuencia anormal de las deposiciones asociada al SII-e, en que dicha cantidad está entre 250 mg al día y 4.000 mg al día.

- En una realización alternativa, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de uno o más síntomas de síndrome del intestino irritable con estreñimiento-predominante/diarrea-predominante alterno (SII-a).

En un aspecto de esta realización, la presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de dolor asociado al síndrome del intestino irritable con estreñimiento-predominante/diarrea-predominante alterno (SII-a).

- Los individuos que padecen síntomas de una experiencia de SII-a asociados a tanto SII-e como SII-d dependiendo del tipo de SII que experimenta el paciente en un momento particular. Así, un síntoma de SII-a que se puede tratar por administración de una composición de la invención incluye, dolor, malestar abdominal, frecuencia anormal de las deposiciones, consistencia anormal de la deposición, presencia de urgencia, diarrea y estreñimiento.

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 es una gráfica que ilustra el Efecto de 125 mg de Crofelemer propuesto sobre la Frecuencia de las Deposiciones en Hembras.

La Figura 2 es una gráfica que ilustra el Efecto de 125 mg de Crofelemer propuesto sobre la Urgencia en Hembras.

La Figura 3 es una gráfica que ilustra los Efectos de Crofelemer sobre el Alivio Adecuado de los Síntomas de SII en Hembras.

La Figura 4 es una gráfica que ilustra el Efecto de Crofelemer en la Puntuación del Dolor en Hembras.

La Figura 5 es una gráfica que ilustra el Efecto de Crofelemer en el Porcentaje de Días Sin Dolor en Hembras.

La Figura 6 es una gráfica que ilustra el Efecto de Crofelemer en la Puntuación de Dolor en Hembras.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de al menos un síntoma de síndrome del intestino irritable con estreñimiento-predominante (SII-e).

Los síntomas ejemplares de SII-e incluyen: dolor; malestar abdominal, tal como plenitud abdominal, hinchazón o inflamación; frecuencia anormal de las deposiciones, es decir, menos de tres movimientos de intestino a la semana; deposiciones duras o grumosas; esfuerzo durante un movimiento del intestino; urgencia y sensación de movimiento incompleto del intestino. Así, en una realización, la invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de uno o más síntomas del SII-e.

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que un extracto o látex de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp., incluyendo composiciones poliméricas de proantocianidina aisladas de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp., incluyendo crofelemer, mitigan el dolor, malestar abdominal y estreñimiento asociado al SII. Adicionalmente, la presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que un extracto o látex de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp., incluyendo composiciones poliméricas de proantocianidina aisladas de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp., incluyendo crofelemer, mitigan los síntomas del SII-e, tales como frecuencia anormal de las deposiciones a dosis mayores que las útiles para tratar los síntomas del SII con diarrea-predominante.

En una realización preferida, la composición de la presente invención no es absorbida sustancialmente de manera sistémica o es modificada para no ser absorbida de manera sistémica cuando se administra por vía oral.

Las proantocianidinas son un grupo de taninos condensados. Los taninos se encuentran en una amplia variedad de plantas y se clasifican como hidrolizables o condensados. Se ha encontrado que muchas plantas usadas en medicina tradicional como tratamiento o profilaxis para la diarrea contienen taninos y proantocianidinas en particular (véase, por ej., Yoshida *et al.*, 1.993, *Phytochemistry* 32: 1.033; Yoshida *et al.*, 1.992, *Chem. Pharm. Bull.*, 40: 1.997; Tamaka *et al.*, 1.992, *Chem. Pharm. Bull.* 40: 2.092).

Las proantocianidinas están constituidas por al menos dos o más unidades monoméricas que pueden ser de la misma estructura monomérica o diferente. Las unidades monoméricas (en general denominadas "leucoantocianidina") son en general flavonoides monómeros que incluyen catequinas, epicatequinas, galocatequinas, galoepicatequinas, flavanoles, flavonoles y flavan-3,4-dioles, leucocianidinas y antocianidinas. Por lo tanto, las cadenas poliméricas están basadas en diferentes unidades estructurales, que crean una amplia variación de proantocianidinas poliméricas y un gran número de posibles isómeros (Hemingway *et al.*, 1.982, J. C. S. *Perkin*, 1: 1.217). Son predominantes mayores polímeros de las unidades del flavonoide 3-ol en la mayoría de las plantas y se encuentran con pesos moleculares promedio por encima de 2.000 daltons, conteniendo 6 o más unidades (Newman *et al.*, 1.987, *Mag. Res. Chem.*, 25: 118).

Se encuentran polímeros de proantocianidina en una amplia variedad de plantas, en particular aquéllas con un hábito de crecimiento leñoso (por ej., *Croton* spp. y *Calophyllum* spp.). Una serie de especies de árbol diferentes de *Croton*, incluyendo *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, encontrados en América del Sur, producen una savia de látex viscoso rojo denominada Sangre de Drago o "Sangre de Dragón". Este látex viscoso rojo es muy conocido por sus propiedades medicinales. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 5.211.944 describió primero el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble en agua de *Croton* spp. y el uso de la composición como agente antivírico (Véase también Ubillas *et al.*, 1.994, *Phytomedicine*, 1: 77). Se demostró que la composición polimérica de proantocianidina presentaba actividad antivírica frente a una variedad de virus incluyendo sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza y herpesvirus. La Patente de EE.UU. N° 5.211.944 también desvela el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble en agua de *Calophyllum inophyllum* y el uso de esta composición como agente antivírico.

El crofelemer útil en la presente invención se aísla preferiblemente de una *Croton* spp. o *Calophyllum* spp por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el crofelemer se puede aislar de una *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. por el método desvelado en el Ejemplo 2, más adelante, o desvelado en la Patente de EE.UU. N° 5.211.944 o en Ubillas *et al.*, 1.994, *Phytomedicine* 1: 77-106.

La composición polimérica de proantocianidina de la invención es crofelemer. El crofelemer (CAS 148465-45-6) es una proantocianidina oligómera de longitudes de cadena variables procedente de la Sangre de Dragón de *Croton lechleri* de la familia *Euphorbiaceae*. El crofelemer tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1.900 daltons a aproximadamente 2.700 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden: catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena de crofelemer oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 unidades con una longitud de cadena media de aproximadamente 8 unidades. La estructura de crofelemer se muestra a continuación.

Otro método ilustrativo para aislar crofelemer se puede encontrar en la Publicación de Patente de EE.UU. N° 2005/0019389.

La solicitud PCT de patente PCT/US00/02687, publicada como patente internacional WO 00/47062, desvela un método de fabricación de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp.

- 5 La cantidad de crofelemer para uso de la invención no se absorbe sustancialmente de manera sistémica cuando se administra por vía oral, es decir, sólo 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o menor que 0,5% absorbido de la dosis dada. Los fármacos que se absorben de manera sistémica cuando se suministran por vía oral se pueden modificar para evitar la absorción sistémica, si es necesario. Dichas modificaciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, una composición de la invención puede estar unida de manera covalente a un compuesto absorbido no de manera sistémica que es sustancialmente inerte en el tubo digestivo y no interfiere con la función de la composición.
- 10 Dichos compuestos absorbidos no de manera sistémica incluyen diversos polímeros. Los polímeros que se usan preferiblemente con las composiciones de la invención resisten la degradación y absorción en el sistema gastrointestinal, es decir, los polímeros no se descomponen sustancialmente en condiciones fisiológicas en el estómago e intestinos en fragmentos que se puedan absorber por los tejidos corporales. Se prefieren polímeros que presentan una cadena principal no hidrolizable que sea sustancialmente inerte en las condiciones encontradas en el tubo digestivo. Dichos polímeros tendrán preferiblemente un peso molecular suficientemente alto para resistir la absorción, parcialmente o completamente, del tubo digestivo en otras partes del cuerpo. Los polímeros pueden tener pesos moleculares que oscilan de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 500.000 Daltons, preferiblemente de aproximadamente 2.000 Daltons a aproximadamente 150.000 Daltons. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen pero no se limitan a, polisacáridos, polímeros de polietilenglicol, polímeros celulósicos, polímeros de poliestireno, polímeros de poliácido y polímeros de poliamida.
- 20

- La presente invención incluye una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento y/o la prevención de uno o más síntomas asociados al síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (SII-e), en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos macho y hembra, síntomas que incluyen, pero no se limitan a, dolor, malestar abdominal y frecuencia anormal de las deposiciones. El uso de una cantidad de crofelemer de la invención en general comprende administrar a un individuo con necesidad de crofelemer de tratamiento del SII-e según la invención. En una realización preferida, la composición se administra por vía oral y no se absorbe de manera sistémica. En otra realización, la composición es protegida de manera entérica. Preferiblemente, el paciente es un ser humano hembra.
- 25

- 30 La presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de dolor asociado a SII-e, en que dicha cantidad está entre 250 mg al día y 4.000 mg al día de crofelemer. En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de malestar abdominal asociado al SII-e, en que dicha cantidad está entre 250 mg al día y 4.000 mg al día de crofelemer.

En algunas realizaciones, la composición se coadministra con un compuesto analgésico y/o antiinflamatorio.

- 35 El dolor y el malestar se pueden medir por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo en una escala de dolor o malestar en que un paciente asigna el nivel de dolor o malestar en una escala de 0 a 5, siendo 0 sin dolor o malestar y asignándose a 5 el nivel de dolor o malestar más alto. En algunas realizaciones, la mitigación del dolor o malestar se mide mediante una disminución del nivel medio de dolor o malestar, un aumento en el número de días sin dolor o malestar.

- 40 En otras realizaciones, el nivel de dolor o malestar disminuyó por al menos 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o por al menos 0,5 unidades comparado con antes del tratamiento o incluso por al menos 1 unidad, 1,5 unidades o 2 unidades.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la frecuencia anormal de las deposiciones asociada al SII-e.

- 45 En realizaciones particulares, se aumenta la frecuencia de las deposiciones por al menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50% o más comparado con antes del tratamiento.

En algunas realizaciones, también disminuye la consistencia de la deposición, es decir, hay un aumento en la cantidad de agua en la deposición, por al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 40% o 50% comparado con antes del tratamiento.

- 50 En una realización alternativa, la presente invención incluye una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento y/o la prevención de uno o más síntomas asociados al síndrome del intestino irritable con diarrea/estreñimiento predominante alterno (SII-a), en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos macho y hembra, síntomas que incluyen, pero no se limitan a, dolor, malestar abdominal, frecuencia anormal de las deposiciones, consistencia anormal de la deposición, diarrea y estreñimiento.

- 55 En una realización preferida, la composición se administra por vía oral y no se absorbe de manera sistémica. En otra realización, la composición es protegida de manera entérica. Preferiblemente, el paciente es un ser humano hembra.

En una realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de dolor asociado al SII-a. En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de malestar abdominal asociado al SII-a.

5 En algunas realizaciones, la composición se coadministra con un compuesto analgésico y/o antiinflamatorio. El dolor y el malestar se pueden medir por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo en una escala de dolor o malestar en que un paciente asigna el nivel de dolor o malestar en una escala de 0 a 5, siendo 0 sin dolor o malestar y asignándose a 5 el nivel más alto de dolor o malestar. En algunas realizaciones, la mitigación del dolor o malestar se mide por una disminución del nivel medio de dolor o malestar, un aumento en el número de días sin dolor o malestar. En algunas realizaciones, el número de días sin dolor o malestar aumenta por al menos 5%, 10%, 15%,
10 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o por al menos 50% comparado con antes del tratamiento. En otras realizaciones, el nivel de dolor o malestar disminuyó por al menos 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o por al menos 0,5 unidades comparado con antes del tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de estreñimiento asociado al SII-a.

15 En realizaciones particulares, se aumenta la frecuencia de las deposiciones por al menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50% o más comparado con antes del tratamiento.

En algunas realizaciones, también disminuye la consistencia de las deposiciones, es decir, hay un aumento en la cantidad de agua en la deposición, por al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 40% o 50% comparado con antes del tratamiento.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la diarrea asociada al SII-a. En otra realización más, la presente invención proporciona una cantidad para uso de crofelemer eficaz en el tratamiento de la frecuencia anormal de las deposiciones, consistencia anormal de las deposiciones o presencia de urgencia asociada al SII-a.

En realizaciones particulares, la frecuencia de las deposiciones disminuyó por al menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50% comparado con antes del tratamiento. En otras realizaciones, la frecuencia de las deposiciones disminuyó por al menos un movimiento del intestino al día comparado con antes del tratamiento. En otras realizaciones, la consistencia de las deposiciones aumentó, es decir, hay una disminución en la cantidad de agua en la deposición, por al menos 10%, 20%, 25%, 30%, 40% o 50% comparado con antes del tratamiento. En otras realizaciones más, disminuyó la presencia de urgencia por al menos 10%, 20%, 30%, 40% o por al menos 50% comparado con antes
30 del tratamiento.

Las composiciones de la invención se pueden administrar en una dosis única o una dividida de una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización particular, la composición se administra dos veces diarias. En otra realización más, la composición se administra dos veces diarias durante al menos dos días consecutivos. En otra realización más, la composición se administra durante al menos un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en
35 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, una semana, dos semanas, un mes, dos meses y tres meses. En algunas realizaciones, en el caso de que el SII-e o SII-a sea una afección crónica, se toma de manera indefinida la composición.

Las composiciones de crofelemer de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral. En algunas realizaciones, sin embargo, los métodos de administración de una composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral (por ej., intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea) y mucosal (por ej., vía intranasal). En otras realizaciones, se administra una composición por vía intramuscular, por vía intravenosa o por vía subcutánea. Las composiciones se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión intravenosa o inyección intravenosa rápida, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se pueden administrar junto con otros
45 agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

La composición polimérica de proantocianidina es crofelemer (CAS 148465-45-6). En otros aspectos preferidos, se administra crofelemer por vía oral. En otras realizaciones preferidas más, la composición se formula de manera que se proteja la composición del entorno del estómago, es decir, del entorno ácido y proteínas digestivas encontradas en el estómago. En una realización preferida, la administración es por vía oral y la composición es crofelemer
50 protegido de manera entérica.

En algunas realizaciones preferidas, se administra crofelemer por vía oral en una forma protegida de manera entérica (recubrimiento entérico) en una cantidad total no menor que aproximadamente 250 mg/día. Como se usa en la presente memoria, aproximadamente significa dentro del margen de error. En realizaciones específicas, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un individuo que padece de SII-e en una cantidad de
55 desde aproximadamente 250 mg/día a 4.000 mg/día.

En realizaciones específicas, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un individuo en una cantidad de desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día. En otras realizaciones, el

crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un individuo a no menos de aproximadamente 1.750 mg/día, aproximadamente 1.700 mg/día, aproximadamente 1.650 mg/día, aproximadamente 1.600 mg/día, aproximadamente 1.550 mg/día, aproximadamente 1.500 mg/día, aproximadamente 1.450 mg/día, aproximadamente 1.400 mg/día, aproximadamente 1.350 mg/día, aproximadamente 1.300 mg/día, aproximadamente 1.250 mg/día, 1.200 mg/día, aproximadamente 1.150 mg/día, aproximadamente 1.100 mg/día, aproximadamente 1.050 mg/día, aproximadamente 1.000 mg/día, aproximadamente 950 mg/día, aproximadamente 900 mg/día, aproximadamente 850 mg/día, aproximadamente 800 mg/día, aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, 650 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 550 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 300 mg/día o aproximadamente 250 mg/día de crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral. En otra realización más, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un individuo en una cantidad de aproximadamente 500 mg/día a 1.000 mg/día. En otras realizaciones, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un individuo en una cantidad de desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 1.000 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 650 mg/día o de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 750 mg/día. En otras realizaciones particulares, la dosis total del crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral a un individuo no es menor que aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 405 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 415 mg, aproximadamente 435 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 445 mg, aproximadamente 465 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 495 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 505 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 535 mg, aproximadamente 555 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 565 mg, aproximadamente 585 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 595 mg, aproximadamente 615 mg, aproximadamente 620 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 645 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 655 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 680 mg, aproximadamente 685 mg, aproximadamente 705 mg, aproximadamente 710 mg, aproximadamente 715 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 455 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 485 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 515 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 545 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 605 mg, aproximadamente 610 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 635 mg, aproximadamente 640 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 665 mg, aproximadamente 670 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 695 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 730 mg, aproximadamente 735 mg, aproximadamente 740 mg, aproximadamente 745 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 755 mg, aproximadamente 760 mg, aproximadamente 765 mg, aproximadamente 770 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 785 mg, aproximadamente 790 mg, aproximadamente 795 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 805 mg, aproximadamente 810 mg, aproximadamente 815 mg, aproximadamente 820 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 830 mg, aproximadamente 835 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 845 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 855 mg, aproximadamente 860 mg, aproximadamente 865 mg, aproximadamente 870 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 880 mg, aproximadamente 885 mg, aproximadamente 890 mg, aproximadamente 895 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 905 mg, aproximadamente 910 mg, aproximadamente 915 mg, aproximadamente 920 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 935 mg, aproximadamente 940 mg, aproximadamente 945 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 955 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 965 mg, aproximadamente 970 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 980 mg, aproximadamente 985 mg, aproximadamente 990 mg, aproximadamente 995 mg o no menos de aproximadamente 1.000 mg, una vez, dos veces o tres veces al día.

El crofelemer se recubre de manera entérica de manera que se protege de la degradación por las condiciones ácidas del estómago y/o de interacciones con proteínas, tales como pepsina, presentes en el estómago, es decir, una formulación protegida de manera entérica. En una realización específica, el crofelemer está en forma de comprimido. En otra realización específica más, el comprimido se recubre de manera entérica, por ej., EUDRAGIT®. En una realización preferida, el crofelemer se formula como una perla o gránulo con cubierta entérica en una carcasa de cápsula con cubierta entérica. En otra realización, el crofelemer se formula en una composición de liberación retardada, por ej., Merck GEM, Alza OROS, matriz de cera (la liberación se retrasa principalmente hasta después de que la formulación sale del estómago y entra en el intestino).

En algunas realizaciones, el crofelemer se formula con un compuesto o compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene el crofelemer se administra concurrente con o posterior a o después de administración de una composición farmacéutica que neutraliza el ácido del estómago. Los compuestos, tales como antácidos, que son útiles para neutralizar el ácido del estómago incluyen, pero no se limitan a, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de dihidroxialuminio y sodio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos. Los compuestos que pueden reducir la secreción del ácido del estómago y/o pueden reducir la acidez del fluido del estómago son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, antácidos (hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, glicinato de aluminio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio), bloqueantes del ácido del estómago (cimetidina (Tagamet™), famotidina (Mylanta™, Pepcid™), nizatidina (Axid™), ranitidina (Zantac™), omeprazol (Zegerid™)) y una combinación de cualquiera de los anteriores. En general, cualquier fármaco que haya sido homologado para venta por la agencia gubernamental pertinente y pueda reducir la producción de ácido del estómago y/o reducir la acidez del fluido del estómago se puede administrar junto con una molécula inhibidora, tal como crofelemer, según los métodos de la invención.

En otras realizaciones, la composición se administra con otros compuestos que son útiles en el tratamiento del estreñimiento o dolor, compuestos que preferiblemente no se absorben de manera sistémica. Dichos compuestos incluyen 5-ASA, sulfasalazina, mesalamina, APAZA, celecoxib y rofecoxib.

En una realización particular en que el crofelemer no está recubierto de manera entérica, el crofelemer se formula con uno o más compuestos que son capaces de reducir la secreción del ácido del estómago y/o pueden reducir la acidez del fluido del estómago.

En una realización ejemplar, el crofelemer se formula en una composición de liberación controlada (liberación retardada).

En otras realizaciones, las composiciones de la invención se pueden administrar junto con agentes analgésicos o antiinflamatorios. En una realización preferida, el agente analgésico o antiinflamatorio se formula o modifica de manera que no se absorba sustancialmente de manera sistémica, es decir, sólo 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o 0,5% absorbido de la dosis proporcionada.

La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas del crofelemer polimérico de proantocianidina de la invención que comprenden el crofelemer junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una dosis que es terapéuticamente eficaz en el tratamiento y/o mitigación de uno o más síntomas asociados al SII-e o SII-a. En una realización, una composición polimérica de proantocianidina directamente compresible (es decir, que se puede comprimir directamente, sin excipientes, en un comprimido de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables) en un comprimido, opcionalmente con un lubricante, tal como pero no limitado a, estearato de magnesio, con cubierta entérica. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen alternativamente una o más sustancias que neutralizan el ácido y/o las enzimas del estómago o son principio activo para prevenir la secreción del ácido del estómago. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, véanse, por ej., los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.990.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende el polímero de proantocianidina crofelemer preparado a partir de un *Croton* spp, cuya dosis no es menor que de crofelemer protegido de manera entérica administrado por vía oral de 250 mg al día, preferiblemente no menor que 500 mg/día. En una realización preferida, la composición polimérica de proantocianidina de la presente invención es crofelemer (CAS 14846545-6).

Las composiciones de crofelemer de la invención se pueden proporcionar en cualquier forma farmacéutica terapéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para administración oral como, por ejemplo, pero no limitado a, polvos de fármaco, cristales, gránulos, partículas pequeñas (que incluyen partículas de tamaño especificado del orden de micrómetros, tales como microesferas y microcápsulas), partículas (que incluyen partículas de tamaño especificado del orden de milímetros), perlas, microperlas, grageas, píldoras, microcomprimidos, tabletas comprimidas o triturados de comprimidos, comprimidos moldeados o triturados de comprimidos y en cápsulas, que son o duras o blandas y contienen la composición como un polvo, partícula, perla, disolución o suspensión. La composición farmacéutica también se puede formular para administración oral como una disolución o suspensión en un líquido acuoso, como un líquido incorporado en una cápsula de gel o como cualquier otra formulación conveniente para administración o para administración rectal, como un supositorio, enema u otra forma conveniente. Las composiciones de la invención también se pueden proporcionar como un sistema de liberación controlada (véase, por ej., Langer, 1.990, *Science* 249: 1.527-1.533).

La formulación farmacéutica de crofelemer también puede incluir cualquier tipo de excipientes, aditivos o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, pero no como limitación, se pueden añadir diluyentes o cargas, tales como dextratos, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, sorbitol, sacarosa, inositol, azúcar en polvo, bentonita, celulosa microcristalina o hidroxipropilmetilcelulosa a la molécula inhibidora para aumentar el volumen de la composición. También, se pueden añadir aglutinantes, tales

- como pero no limitados a, almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, goma de acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactan de almidón, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras, a la formulación para aumentar sus cualidades cohesivas. Adicionalmente, se pueden añadir
- 5 lubricantes, tales como, pero no limitados a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbowax, laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio a la formulación. También, se pueden añadir antiapelmazantes, tales como, pero no limitados a, dióxido de silicio coloidal o talco para mejorar las características
- 10 de flujo de una formulación en polvo. Finalmente, también se pueden añadir disgregantes, tales como, pero no limitados a, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, polímeros reticulados (por ej., croscarmelosa, crospovidona y glicolato sódico de almidón), Veegum, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa cítrica, carboximetilcelulosa o laurilsulfato de sodio con almidón, para facilitar la disgregación de la formulación en el intestino.
- 15 En un aspecto de esta realización, el crofelemer se formula para administración oral. En otros aspectos, la forma farmacéutica se formula para proteger la composición, crofelemer, de la degradación por las condiciones ácidas del estómago y de interacciones con proteínas, tales como pepsina, presentes en el estómago. Así, en un aspecto preferido, la formulación se recubre de manera entérica. Por ejemplo, la formulación con cubierta entérica son comprimidos, perlas o gránulos, con cubierta entérica, que opcionalmente contienen un lubricante tal como, pero no
- 20 limitado a, estearato de magnesio. Las formulaciones con cubierta entérica incluyen perlas con cubierta entérica en una cápsula, microesferas de cubierta entérica en una cápsula, microesferas de cubierta entérica proporcionadas en una suspensión o mezcladas con alimento, suspensiones que son convenientes en particular para administración pediátrica y tabletas comprimidas con cubierta entérica. La cápsula puede ser una cápsula de gelatina de carcasa dura o una cápsula de celulosa. En particular, la composición farmacéutica se formula como una cápsula con
- 25 cubierta entérica. En un aspecto específico, se administra una composición polimérica de proantocianidina en forma de comprimido, comprimido que se rellena con celulosa microcristalina.
- En una realización, la composición de crofelemer se comprime directamente, es decir, la composición de la invención, con o sin ningún excipiente, se puede comprimir en un comprimido u otra formulación farmacéutica, que presenta una dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica
- 30 directamente comprimible se puede comprimir en comprimidos con una dureza mayor que 39 N (4 kp) (kilopondios), preferiblemente una dureza de 78 a 137 N (8 a 14 kp), más preferiblemente una dureza de 98 a 127 N (10 a 13 kp). Una composición directamente compresible se puede comprimir en un comprimido que presente una friabilidad no mayor que 1% de pérdida en peso, preferiblemente menor que 0,8% de pérdida en peso, más preferiblemente menor que 0,5% de pérdida en peso.
- 35 En una realización preferida, la formulación directamente compresible consiste en 99,93% de crofelemer y 0,07% de estearato de magnesio y se recubre con un copolímero de ácido metacrílico. En otra realización preferida, la formulación farmacéutica contiene una composición directamente compresible pero no excipientes, aditivos o vehículos distintos de un recubrimiento entérico; sin embargo, la formulación puede contener un lubricante, tal como
- 40 pero no limitado a, estearato de magnesio. Preferiblemente, se formula una formulación de composición polimérica de proantocianidina directamente comprimida como un comprimido de dureza farmacéuticamente aceptable (mayor que 39 N (4 kp), preferiblemente 78 a 137 N (8 a 14 kp) y más preferiblemente 98 a 127 N (10 a 13 kp)) y friabilidad (no mayor que 1% de pérdida en peso, preferiblemente menor que 0,8% de pérdida en peso y más preferiblemente menor que 0,5% de pérdida en peso).
- 45 En una realización más preferida, una composición de crofelemer de la invención se recubre de manera entérica. Los recubrimientos entéricos son esos recubrimientos que permanecen intactos en el estómago, pero disolverán y liberarán los contenidos de la forma farmacéutica una vez que alcance el intestino delgado. Se prepara un gran número de recubrimientos entéricos con ingredientes que tienen grupos ácidos de manera que, al pH muy bajo presente en el estómago, es decir, pH 1,5 a 2,5, los grupos ácidos no están ionizados y el recubrimiento permanece en una forma insoluble, no disociada. A niveles de pH superiores, tal como en el entorno del intestino, el
- 50 recubrimiento entérico se convierte en una forma ionizada, que se puede disolver para liberar la molécula inhibidora. Otros recubrimientos entéricos permanecen intactos hasta que son degradados por enzimas en el intestino delgado y otros se descomponen después de una exposición definida a la humedad, de manera que los recubrimientos permanecen intactos hasta después de paso al intestino delgado.
- Los polímeros que son útiles para la preparación de recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, goma
- 55 laca, almidón y acetato-ftalatos de amilosa, copolímeros de estireno-ácido maleico, acetato-succinato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa (CAP), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (grados HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo y copolímeros de ácido metacrílico-éster del ácido metacrílico con grupos ionizables ácidos (incluyendo "ACRYLEZE®" y "EUDRAGIT®"), tal como "EUDRAGIT® L 30D", "EUDRAGIT® RL 30D", "EUDRAGIT® RS 30D", "EUDRAGIT® L 100-55" y "EUDRAGIT® L 30D-55". En una
- 60 realización preferida, la composición farmacéutica contiene una composición polimérica de proantocianidina y el polímero de recubrimiento entérico "EUDRAGIT® L 30D", un copolímero aniónico de ácido metacrílico y acrilato de

metilo con un peso molecular medio de 250.000 Daltons. En otra realización preferida, el polímero de recubrimiento entérico es "EUDRAGIT® L 30D-55".

La disgregación del recubrimiento entérico tiene lugar por hidrólisis por las enzimas intestinales o por emulsificación y dispersión por sales biliares, dependiendo del tipo de recubrimiento usado. Por ejemplo, las esterasas hidrolizan el éster estearato de butilo a butanol y ácido esteárico y, a medida que se disuelve el butanol, el ácido esteárico se exfolia del medicamento. Adicionalmente, las sales biliares emulsionan y dispersan la etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, grasas y derivados grasos. Otros tipos de recubrimientos se retiran dependiendo del tiempo de contacto con la humedad, por ejemplo los recubrimientos preparados a partir de cera de carnauba en polvo, ácido esteárico y fibras vegetales de agar y ruptura de corteza de olmo después de que las fibras vegetales absorban humedad y se hinchen. El tiempo requerido para la disgregación depende del espesor del recubrimiento y la relación de fibras vegetales a cera.

La aplicación del recubrimiento entérico a la composición de crofelemer de la invención se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica para aplicar recubrimientos entéricos. Por ejemplo, pero no como limitación, los polímeros entéricos se pueden aplicar usando disoluciones a base de disolvente orgánico que contienen de 5 a 10% p/p de polímero para aplicaciones de aerosol y hasta 30% p/p de polímero para recubrimientos de recipientes. Los disolventes que están en uso comúnmente incluyen, pero no se limitan a, acetona, mezclas de acetona/acetato de etilo, mezclas de cloruro de metileno/metanol y mezclas terciarias que contienen estos disolventes. Algunos polímeros entéricos, tales como copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico se pueden aplicar usando agua como dispersante. La volatilidad del sistema disolvente se debe adaptar para evitar la fijación debida a adhesividad y evitar alta porosidad del recubrimiento debido a secado por pulverización prematuro o precipitación del polímero a medida que se evapora el disolvente.

Además, se pueden añadir plastificantes al recubrimiento entérico para evitar el agrietamiento de la película de recubrimiento. Los plastificantes adecuados incluyen los ésteres de ftalato de peso molecular bajo, tales como ftalato de dietilo, monoglicéridos acetilados, citrato de trietilo, citrato de polietil-glicoltributilo y triacetina. En general, se añaden plastificantes en una concentración de 10% en peso de peso de polímero de recubrimiento entérico. Otros aditivos tales como emulsionantes, por ejemplo detergentes y simeticona y polvos, por ejemplo talco, se pueden añadir al recubrimiento para mejorar la resistencia y suavidad del recubrimiento. Adicionalmente, se pueden añadir pigmentos al recubrimiento para añadir color a la formulación farmacéutica.

En realizaciones preferidas, se proporciona una composición farmacéutica de la composición de crofelemer como perlas con cubierta entérica en cápsulas de gelatina de carcasa dura. En una realización preferida, se preparan perlas de polímero de proantocianidina mezclando una composición polimérica de proantocianidina con hidroxipropilmetilcelulosa y estratificando la mezcla sobre pepitas diminutas (esferas de azúcar). En una realización más preferida, el crofelemer, que es directamente compresible, sin ningún excipiente, aditivo o vehículo distinto de un recubrimiento entérico, se muele y se fracciona en perlas (es decir, como perlas que no contienen las pepitas de azúcar diminutas). Las perlas pueden estar cubiertas con una capa de sellado de Opadry Clear (mezclado con agua). Un recubrimiento entérico preferido de las perlas es "EUDRAGITTM L 30D" o "EUDRAGITTM L 30D-55" aplicado como una dispersión acuosa que contiene 20%-30% p/p de sustancia polimérica seca, que se suministra con 0,7% de laurilsulfato de sodio NF (SLS) y 2,3% de polisorbato 80 NF (TweenTM 20) como emulsionantes, al que se añaden plastificantes, tales como polietilenglicol y/o ésteres de ácido cítrico, para mejorar la elasticidad del recubrimiento y se puede añadir talco para reducir la tendencia del polímero de recubrimiento entérico a aglutinarse durante el procedimiento de aplicación y aumentar la suavidad del recubrimiento de la película.

En una formulación preferida, la composición final de perlas de composición de crofelemer con cubierta entérica que contiene las pepitas diminutas es 17,3% p/p de pepitas diminutas, 64,5% p/p de composición polimérica de proantocianidina, 1,5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGITTM L 30D", 1,45% p/p de citrato de trietilo y 0,25% p/p de monoestearato de glicerilo. Esta formulación farmacéutica se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica o por el método descrito en el Ejemplo 1, más adelante.

Una formulación preferida de las perlas de composición de crofelemer que no contienen las pepitas diminutas es 78% p/p de composición de crofelemer directamente compresible (por ej., aislada por el método descrito en los Ejemplos), 0,76% p/p de Opadry Clear, 19% p/p de "EUDRAGITTM L 30D-55", 1,9% de citrato de trietilo y 0,34% p/p de monoestearato de glicerilo. Esta formulación farmacéutica se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica o por el método descrito en el Ejemplo 2, más adelante.

Otra formulación preferida contiene 54,58% p/p de perlas de composición de crofelemer (sin pepitas diminutas y fabricada de una composición de crofelemer directamente compresible), 1,78% p/p de Opadry Clear, 39% p/p de "EUDRAGITTM L 30D-55, 3,9% de citrato de trietilo y 0,74% p/p de monoestearato de glicerilo.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende la composición de crofelemer de la invención se formula como gránulos con cubierta entérica o polvo (microesferas con un diámetro de 300-500 g) proporcionados en cápsulas de gelatina de carcasa dura o suspendidos en una disolución oral para administración pediátrica. El polvo con cubierta entérica o los gránulos también se pueden mezclar con alimento, en particular para administración pediátrica. Esta preparación se puede preparar usando técnicas conocidas en la técnica, tales como

el método descrito en el Ejemplo 1 C, más adelante.

En general, los gránulos y el polvo se pueden preparar usando cualquier método conocido en la técnica, tal como pero no limitado a, cristalización, secado por pulverización o cualquier método de trituración, preferiblemente usando un mezclador/granulador de alta velocidad. Ejemplos de mezclador/granuladores de alta velocidad incluyen el mezclador "LITTLEFORD LODIGETM", el mezclador/granulador "LITTLEFORD LODIGETM" MGT y el mezclador/granulador "GRALTM". Durante la mezcla de polvo de alto cizallamiento, las disoluciones de agentes de granulación, denominados aglutinantes, se pulverizan sobre el polvo para hacer que las partículas de polvo se aglomeren, formando así partículas o gránulos mayores. Agentes de granulación que son útiles para preparar los gránulos, incluyen pero no se limitan a, derivados de celulosa (incluyendo carboximetilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa), gelatina, glucosa, polivinilpirrolidona (PVP), pasta de almidón, sorbitol, sacarosa, dextrosa, melaza, lactosa, goma de acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, Veegum y arabogalactan de alerce, polietilenglicol y ceras. Se pueden añadir agentes de granulación en concentraciones que oscilan de 1 a 30% de la masa de las partículas o gránulos.

El polvo o los gránulos se recubren preferiblemente usando el equipo de lecho fluidizado. Los gránulos o el polvo se pueden recubrir después con una capa de sellado de Opadry Clear (mezclado con agua). Un recubrimiento entérico preferido es "EUDRAGIT™ L 30D" aplicado como una dispersión acuosa que contiene 30% p/p de sustancia polimérica seca, que se suministra con 0,7% de laurilsulfato de sodio NF (SLS) y 2,3% de polisorbato 80 NF (Tween™ 20) como emulsionantes, al que se añaden los plastificantes, polietilenglicol y ésteres de ácido cítrico, para mejorar la elasticidad del recubrimiento y se añade talco para reducir la tendencia del polímero de recubrimiento entérico a aglutinarse durante el procedimiento de aplicación y aumentar la suavidad del recubrimiento pelicular. En una realización preferida, la composición final de un polvo con cubierta entérica es 81,8% p/p de composición de crofelemer, 1,5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D", 1,45% p/p de citrato de trietilo y 0,25% p/p de monoestearato de glicerilo. La composición final de los gránulos con cubierta entérica es 81,8% p/p de composición polimérica de proantocianidina, 10% de polivinilpirrolidona, 1,5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D", 1,45% p/p de citrato de trietilo y 0,25% p/p de monoestearato de glicerilo.

Los gránulos o las partículas de polvo con cubierta entérica se pueden suspender además en una disolución para administración oral, en particular para administración pediátrica. La suspensión se puede preparar a partir de disoluciones acuosas a que se añaden espesantes y coloides protectores para aumentar la viscosidad de la disolución para prevenir la sedimentación rápida de las partículas de polvo o los gránulos recubiertos. Cualquier material que aumente la resistencia de la capa de hidratación formada alrededor de las partículas suspendidas por interacciones moleculares y que sea farmacéuticamente compatible con la molécula inhibidora se puede usar como espesante, tal como pero no limitado a, gelatina, gomas naturales (por ej., tragacanto, goma xantana, guar, acacia, panwar, ghatti, etc.) y derivados de celulosa (por ej., carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, etc.). Opcionalmente, se puede añadir un tensioactivo tal como Tween™ para mejorar la acción del agente espesante. Una disolución de suspensión preferida es una disolución al 2% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa en agua que contiene 0,2% de Tween™.

La composición de crofelemer también se puede formular como comprimidos con cubierta entérica. En una realización preferida, una composición de crofelemer se granula con cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable (tales como los enumerados anteriormente) por los métodos descritos anteriormente para preparar los gránulos. Después, se comprimen los gránulos en comprimidos usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo pero no limitado a, el método de granulación en húmedo, el método de granulación seca o el método de compresión directa. Los diluyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina ("AVICEL™ PH 200/300") y dextratos ("EMDEX™"). Adicionalmente, también se pueden añadir disgregantes, tales como los descritos anteriormente, y lubricantes, tales como los descritos anteriormente, a la formulación de comprimidos. Una formulación de comprimidos preferida contiene 250 mg de composición de crofelemer, 7 mg del disgregante "AC-DI-SOL™" (carboximetilcelulosa sódica reticulada), 1,75 mg del lubricante estearato de magnesio y el peso de "AVICEL™ PH 200/300" necesario para llevar la mezcla hasta 350 mg. Los comprimidos se recubren con una mezcla de recubrimiento entérico preparada a partir de 250 gramos de "EUDRAGIT™ L 30 D-55", 7,5 gramos de citrato de trietilo, 37,5 gramos de talco y 205 gramos de agua. Esta formulación se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica.

En una realización preferida, se fabrica una composición de crofelemer directamente compresible en gránulos por reducción de tamaño (por ej., como se describió anteriormente) y se mezcla con un lubricante, preferiblemente, estearato de magnesio. Después, se comprimen los gránulos lubricados en comprimidos usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo pero no limitado a, el método de compresión directa. Preferiblemente, cada comprimido es 125 mg que contienen 99,6% p/p de composición de crofelemer directamente compresible y 0,40% p/p de estearato de magnesio. Los comprimidos se recubren después preferiblemente con una mezcla de recubrimiento entérico de una suspensión al 30% (6,66 g en 22,22 g) de "EUDRAGIT™ L 30D-55", 0,67 g de citrato de trietilo, 1,67 g de talco y 20,44 g de agua purificada, por 100 gramos de comprimido. Los comprimidos se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica o por el método descrito en el Ejemplo 1E, más adelante.

En otra realización, se formula una composición de crofelemer directamente compresible en núcleos de comprimidos

de 125 mg, 250 mg o 500 mg que contienen 99,6% p/p de composición de crofelemer directamente compresible y 0,40% p/p de estearato de magnesio. Los comprimidos se recubren después preferiblemente con una mezcla de recubrimiento entérico. La composición final de los comprimidos es 86,6% p/p de composición de crofelemer directamente compresible, 0,4% de estearato de magnesio, 6,5% de "EUDRAGITTM L30D-55", 0,9% de citrato de trietilo, 2,87% de talco y 2,74% de dispersión blanca. Los comprimidos se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo pero no limitado a, el método descrito más adelante.

Las composiciones conformadas en partículas pequeñas (que incluyen partículas de tamaño especificado del orden de micrómetros, tales como microesferas y microcápsulas), partículas (que incluyen partículas de tamaño especificado del orden de milímetros), cristales de fármacos, grageas, píldoras y microperlas se pueden recubrir usando un procedimiento de lecho fluidizado. Este procedimiento usa equipo de lecho fluidizado, tal como el suministrado por "GLATTTM", "AEROMATICTM", "WURSTERTM", u otros, por el que los núcleos de la composición se levantan en una vasija cilíndrica cerrada mediante una corriente de aire, son introducidos desde abajo y se forma la capa entérica por secado por pulverización sobre los núcleos durante el tiempo de fluidización. Para recubrir comprimidos o cápsulas, se puede usar equipo de recubrimiento Accela-Cota ("MANESTYTM"). Por este procedimiento, los comprimidos o las cápsulas se ponen en un recipiente de recubrimiento cilíndrico de rotación con una camisa perforada y se instalan unidades de pulverización dentro del recipiente y se extrae el aire seco a través de los comprimidos o las cápsulas que rotan. También se pueden usar cualquier otro tipo de recipiente de recubrimiento, tal como el recipiente "COMPU-LABTM", procedimiento de inmersión "GLATTTM immersion sword" Hi-coates, el Dricoater "DRIAMTM", equipo "STEINBERGTM", equipo "PELLEGRINITM" o equipo "WALTHERTM".

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también se pueden usar para tratar el SII-e en animales no humanos, en particular en animales de granja, tales como pero no limitados a, animales bovinos, animales de la especie porcina, animales ovinos, aves de corral (tales como pollos) y animales equinos y otros animales domesticados tales como animales caninos y animales felinos. En particular, las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden usar para tratar la enfermedad de SII-e en animales no humanos, en particular animales para alimentación tales como ganado, ovejas y animales de la especie porcina por incorporación de las composiciones farmacéuticas de la invención en la alimentación de los animales.

Según los usos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden composiciones poliméricas de proantocianidina de la invención se administran a un individuo en una cantidad total que es bioequivalente a no menos de 50 mg/día de crofelemer protegido entérico administrado por vía oral. En realizaciones específicas, el producto farmacéutico que comprende crofelemer protegido de manera entérica se administra por vía oral a un individuo en una cantidad de entre aproximadamente 250 mg al día y aproximadamente 4.000 mg al día.

En la determinación de si un individuo tiene SII con estreñimiento predominante o SII con diarrea/estreñimiento predominante alterno, se puede usar cualquier método en la técnica para diagnosticar al individuo incluyendo, pero no limitándose a, el criterio Roma II para diagnóstico de síndrome del intestino irritable (Thompson *et al.*, 1.999, *Gut* 45 (Supl II): I1 - 43-1.147). En pocas palabras, los criterios de diagnóstico Roma II informan que durante al menos 12 semanas, que se requiere que sean no consecutivas, en los 12 meses precedentes del malestar abdominal o dolor que presenta dos de tres características: (1) alivio con la defecación y/o (2) comienzo asociado a un cambio en la frecuencia de deposición y/o (3) comienzo asociado a un cambio en la forma (aspecto) de la deposición. Síntomas ejemplares de SII-e incluyen dolor, malestar abdominal, tal como plenitud abdominal, hinchazón o inflamación; frecuencia anormal de las deposiciones, es decir, menos de tres movimientos de intestino a la semana; deposiciones duras o grumosas; esfuerzo durante un movimiento de intestino; urgencia y sensación de movimiento incompleto del intestino. Por ejemplo, la frecuencia anormal de las deposiciones, por ej., menos de tres veces a la semana, soporta el diagnóstico de SII-e. Los síntomas ejemplares de SII-a incluyen periodos de menos de tres movimientos de intestino a la semana; periodos de más de tres movimientos del intestino al día; a veces deposiciones duras o grumosas, a veces deposiciones sueltas o acuosas; esfuerzo durante un movimiento del intestino; urgencia, sensación de movimiento incompleto del intestino; paso de mucosidad durante un movimiento del intestino y plenitud abdominal, hinchazón e inflamación. Los pacientes que cambian entre estreñimiento y diarrea presentan dolor abdominal y malestar consistente con ambos.

DEFINICIONES

A menos que se defina de otro modo, se desea que todos los términos de la técnica, anotaciones y otros términos científicos o terminología usada en la presente memoria tengan los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia a que se refiere esta invención. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en la presente memoria por claridad y/o por la referencia dispuesta y la inclusión de tales definiciones en la presente memoria no se debería interpretar necesariamente que represente una diferencia sustancial sobre lo que se entiende en general en la técnica. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica, química de ácidos nucleicos e inmunología, que están dentro de la destreza de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como, Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan *et al.*, eds., 1.999, incluyendo los suplementos desde el principio hasta el fin de 2.001); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel *et al.*, eds., 1.987, incluyendo los suplementos desde el principio hasta el fin de 2.001); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, tercera edición (Sambrook y Russel, 2.001);

PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis *et al.*, eds., 1.994); The Immunoassay Handbook (D. Wild, ed, Stockton Press NY, 1.994); Bioconjugate Techniques (Greg T. Hermanson, ed., Academic Press, 1.996); Methods of Immunological Analysis (R. Masseyeff, W. H. Albert, y N. A. Staines, eds., Weinheim: VCH Verlags gesellschaft mbH, 1.993), Harlow and Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1.999 y Beaucage *et al.*, eds., Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2.000).

Como se usa en la presente memoria, el término "derivado" en el contexto de un derivado no proteínico se refiere a una segunda molécula orgánica o inorgánica que se forma basándose en la estructura de una primera molécula orgánica o inorgánica. Un derivado de una molécula orgánica incluye, pero no se limita a, una molécula modificada, por ej., por la adición o supresión de un grupo hidroxilo, metilo, etilo, carboxilo, amino, esterificación, alquilación o fosforilación, inmovilización o adición de un polímero.

Como se usa en la presente memoria, el término "polímero" se refiere a compuestos que comprenden tres o más unidades monoméricas que pueden ser la misma o diferentes. Así, "polímero" se refiere a polímeros de alto peso molecular y/o insolubles así como oligómeros de bajo peso molecular y/o solubles.

Como se usa en la presente memoria, los términos "individuo" y "paciente" se usan de manera indistinta. Como se usa en la presente memoria, los términos "individuo" e "individuos" se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un no primate (por ej., una vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón) y un primate (por ej., un mono, tal como un mono cynomolgous y un ser humano) y más preferiblemente un ser humano. En una realización preferida, el individuo es un ser humano. En una realización, el término "individuo" excluye aquellos individuos que padecen de o se les ha diagnosticado diarrea secretora (aguda).

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la prevención, reducción, mitigación o eliminación de un síntoma o complicación del SII-e.

El término "prevención, reducción, mitigación o eliminación de un síntoma del SII-e" en el contexto de la presente invención se refiere a, al menos, uno de lo siguiente: prevención de SII-e antes de que tenga lugar, por ejemplo, en los pacientes que padecieron en el pasado SII-e pero que están ahora en un periodo de remisión; eliminación de SII-e establecido (cuando se determina por, por ejemplo, el retorno de la frecuencia normal de deposición); eliminación del dolor asociado al SII-e; reducción de un síntoma no deseado de la enfermedad cuando se manifiesta por una disminución de la importancia de una afección existente de SII-e; eliminación o reducción de una o más medicaciones usadas en el tratamiento del individuo. La reducción en el síntoma no deseado se puede determinar por, por ejemplo, medida de la frecuencia de deposición, determinando la consistencia de la deposición, determinando el dolor asociado al SII-e. Cualquier cantidad de reducción en la importancia de un síntoma, incluso si alguno de los síntomas permanece en un nivel más aceptable, inferior ("manejo"), se incluye mediante el término definido en la presente memoria. Dicho remedio puede ser evidente como un aumento en la frecuencia de deposición, disminuyendo el dolor.

Puesto que el SII-e siempre va acompañado de otros síntomas no relacionados con la diarrea, tales como malestar abdominal, dolor, hinchazón, fatiga, trastornos del sueño, disfunción sexual, dolor de cabeza, fibromialgia (dolor muscular), dispepsia (malestar abdominal superior o dolor), dolor de pecho, síntomas urinarios o ginecológicos, ansiedad y depresión. La reducción de al menos uno de estos síntomas también va acompañado por el término "prevención reducción, manejo o eliminación de un síntoma o complicación del SII-e."

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la prevención, reducción, mitigación o eliminación de un síntoma o complicación del SII-a.

El término "prevención, reducción, mitigación o eliminación de un síntoma del SII-a" en el contexto de la presente invención se refiere a, al menos, uno de lo siguiente: prevención del SII-a antes de que tenga lugar, por ejemplo, en los pacientes que padecieron en el pasado de SII-a pero ahora están en un periodo de remisión; eliminación de SII-a establecido (cuando se determina por, por ejemplo, el retorno de la frecuencia normal de deposición); eliminación de dolor asociado al SII-a; reducción de un síntoma no deseado de la enfermedad cuando se manifiesta por una disminución de la importancia de una afección existente de SII-a; eliminación o reducción de una o más medicaciones usadas en el tratamiento del individuo. La reducción del síntoma no deseado se puede determinar por, por ejemplo, medición de la frecuencia de deposición, determinación de la consistencia de la deposición, determinación del dolor asociado al SII-a. Cualquier cantidad de reducción de la importancia de un síntoma, incluso si algo del síntoma queda en un nivel más aceptable, inferior ("manejo"), está incluida por el término definido en la presente memoria. Dicho remedio puede ser evidente como un aumento en la frecuencia de la deposición, disminuyendo el dolor.

Puesto que el SII-a siempre va acompañado de otros síntomas no relacionados con diarrea/estreñimiento, tales como malestar abdominal, dolor, hinchazón, fatiga, trastornos del sueño, disfunción sexual, dolor de cabeza, fibromialgia (dolor muscular), dispepsia (malestar abdominal superior o dolor), dolor de pecho, síntomas urinarios o ginecológicos, ansiedad y depresión. La reducción de al menos uno de estos síntomas también va acompañada del término "prevención reducción, manejo o eliminación de un síntoma o complicación del SII-a."

Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para dar como resultado el tratamiento del SII-e o SII-a, para evitar el avance del SII-e o SII-a, causar regresión del SII-e o SII-a, o aumentar o mejorar el efecto o los efectos terapéuticos de otro agente terapéutico administrado para tratar o prevenir el SII-e o SII-a.

5 La siguiente serie de Ejemplos se presenta para fines de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones farmacéuticas.

A continuación se describen métodos ilustrativos para la fabricación y envasado de diferentes formulaciones farmacéuticas preferidas de la composición de crofelemer a partir de *C. lechleri* según la presente invención.

10 1A. Perlas con cubierta entérica encapsuladas.

A continuación se proporcionan descripciones detalladas de la fórmula del lote y métodos usados para preparar la formulación de perlas de composición de crofelemer con cubierta entérica encapsulada basada en esferas de azúcar. Cada cápsula de gelatina de carcasa dura contenía 250 mg de perlas con cubierta entérica de composición de crofelemer. Se envasaron cápsulas en frascos de HDPE conteniendo dieciséis (16) tapas de 250 mg cada una.
 15 La formulación para perlas de composición de crofelemer con cubierta entérica contenían 17,3% (p/p) de pepitas diminutas (esferas de azúcar de malla 40/60, Paulaur, lote #60084060), 64,5% de composición polimérica de proantocianidina a partir de *C. lechleri*, 1,5% de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 Premium, Dow Chemical Co., lote #MM9410162E), 0,5% de Opadry Clear (Colorcon, lote #S83563), 14,5% de "EUDRAGIT™ L 30D" (Rohm Tech., lote #1250514132), 1,45% de citrato de trietilo (Morflex, lote #N5X291), monoestearato de glicerilo (Imwitor-900, Rohm Tech, lote #502-229) y agua purificada (USP).

La disolución de recubrimiento estratificada que contiene la composición de crofelemer se preparó por adición de hidroxipropilmetilcelulosa y la composición de crofelemer a agua purificada (USP) y mezcla hasta que se disuelva. Se cargaron las pepitas diminutas en la cubeta del producto del procesador de lecho fluido (Máquina de Recubrimiento de Precisión Nior). La disolución polimérica se estratificó después sobre las pepitas diminutas pulverizando la disolución sobre las pepitas diminutas fluidizadas a una temperatura del lecho objetivo de 30-35°C.
 25 Una vez que se ha completado la estratificación del crofelemer, se aplicó una capa de sellado usando Opadry Clear (preparación por mezcla del Opadry Clear con Agua purificada, USP) con una temperatura de lecho objetivo de 30-35°C. Después de que se aplicara la capa de sellado, se descargaron los gránulos y se tamizaron a través de tamices de 1.000 µ y 425 µ y las esferas estratificadas mayores que 425 µ y menores que 1.000 µ se cargaron de nuevo en el procesador de lecho fluidizado. Mientras tanto, se preparó la disolución de recubrimiento entérico mezclando citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo a agua que se había calentado a 65°C y mezclando después esta disolución con el "EUDRAGIT™ L 30D-55". Se pulverizó después la disolución de recubrimiento entérico resultante sobre las esferas estratificadas en el procesador de lecho fluidizado a una temperatura del lecho de 30-35°C, hasta que toda la disolución de recubrimiento entérico estuvo estratificada en las perlas. Basándose en los resultados del ensayo de HPLC indicando que estaba presente la composición de crofelemer en una concentración de 52,9%, las perlas con cubierta entérica se cargaron a mano en una cápsula de gelatina de carcasa dura de Tamaño 0 para proporcionar una dosis de 250 mg y después se envasaron en frascos de HDPE adecuados con una tapa revestida de inducción de calor.

Tabla 1: Fórmula del lote

Producto: Perlas con Cubierta Entérica de Crofelemer		
Tamaño del Lote: 578,0 g		
Materia Prima	Cantidad Usada Por Lote	
Esferas Diminutas de Azúcar, NF (40/60)	100,0 g	
Composición de Crofelemer	372,8 g	
Hidroxipropilmetilcelulosa E5, USP (K29/32)	8,7 g	
Opadry Clear (YS-1-19025A)	2,9 g	
"EUDRAGIT™ L 30D-55" (30% de sólidos)	279,4 g	
Citrato de Trietilo, NF	8,4 g	
Monoestearato de Glicerol	1,4 g	
Agua, USP (Retirada durante el tratamiento)	1.284,8 g	

1B. Perlas con cubierta entérica encapsuladas.

A continuación se describen la fórmula y los métodos usados para preparar formulaciones de perlas con cubierta entérica encapsuladas que no contienen esferas de azúcar diminutas. Una formulación contiene 83,3% p/p de composición de crofelemer, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D-55", 1,9% p/p de citrato de trietilo y un 0,34% de monoestearato de glicerilo.

Se aplicó a las perlas primero una cubierta de sellado con una disolución al 5% de Opadry clear en un procesador de lecho fluidizado aeromático MP-1 de 16 litros con una columna Wurster de 50 mm. Los parámetros del recubrimiento para la aplicación del recubrimiento de sellado fueron: una temperatura de entrada de 50°C a 60°C, una temperatura de salida de 25°C a 40°C, un volumen de aire de 30 a 40 CMH, una velocidad de pulverización de 6 a 12 gramos por minuto y una presión de aire de 2,5 x 10² kPa (2,5 Bar). Después de que se aplicara la capa de sellado, se descargaron las perlas y se tamizaron para perlas mayores que 425 µ y más pequeñas que 1.000 µ. Se volvieron a cargar después las perlas de tamaño apropiado en los procedimientos de lecho fluidizado para recubrimiento entérico. Por cada 1.000 gramos de perlas de composición de crofelemer, se preparó una suspensión de recubrimiento entérico a partir de 811,97 gramos de "EUDRAGIT™ L 30D-55", 24,36 gramos de citrato de trietilo, 4,36 gramos de monoestearato de glicerilo y 248,55 gramos de agua purificada. Esta suspensión se preparó por agitación suave de la suspensión de "EUDRAGIT™ L 30D-55" de manera continua y, en un envase separado, suspensión y homogeneización del citrato de trietilo y talco en agua purificada. Se añadió después la mezcla de citrato de trietilo/talco a la suspensión de "EUDRAGIT™ L 30D-55" y se agitó la dispersión de recubrimiento resultante durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación. Después se recubrieron las perlas en el procesador de lecho fluidizado con los siguientes parámetros: La temperatura de entrada fue 42°C a 47°C; la temperatura de salida fue 28°C a 34°C; el volumen de aire fue 30-40 CMH; la velocidad de pulverización fue 6-12 gramos/minuto y la presión de aire fue 2,5x10² kPa (2,5 Bar). Después se cargaron las perlas con cubierta entérica resultantes en una cápsula de gelatina de carcasa dura de tamaño 0.

1C. Gránulos con cubierta entérica y partículas de polvo.

A continuación se describe un método para formular la composición de crofelemer como gránulos o polvo con cubierta entérica (microesferas con un diámetro de 300-500 µ) en cápsulas de gelatina de carcasa dura o suspendida en una disolución oral. Las partículas de polvo de la composición de crofelemer se preparan por mezcla de polvo de alto cizallamiento de la composición de crofelemer e hidroxipropilmetilcelulosa en un mezclador/granulador de alta velocidad. Los gránulos de composición de crofelemer se preparan por pulverización de polivinilpirrolidona sobre el polvo en el mezclador/granulador de alta velocidad a fin de que las partículas de polvo se aglomeren para formar gránulos más grandes. Usando equipo de lecho fluidizado, los gránulos o el polvo se cubren después con una capa de sellado de Opadry Clear (mezclado con agua) y se recubren después con el recubrimiento entérico "EUDRAGIT™ L 30D" aplicado como una dispersión acuosa que contiene 30% p/p de sustancia polimérica de metacrilato seco, que se suministra con 0,7% de laurilsulfato de sodio NF (SLS) y 2,3% de polisorbato 80 NF (Tween™ 20) como emulsionantes, a lo que se añaden los plastificantes, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo, para mejorar la elasticidad del recubrimiento. La composición final del polvo con cubierta entérica es 81,8% p/p de composición de crofelemer, 1,5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGIT™ L 3013", 1,45% p/p de citrato de trietilo y 0,25% p/p de monoestearato de glicerilo. La composición final de los gránulos con cubierta entérica es 81,8% p/p de composición de crofelemer, 10% de polivinilpirrolidona, 1,5% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,5% p/p de Opadry clear, 14,5% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D", 1,45% p/p de citrato de trietilo y 0,25% p/p de monoestearato de glicerilo.

Los gránulos o partículas de composición de crofelemer con cubierta entérica se pueden cargar en una cápsula de gelatina de carcasa dura en una cantidad que proporciona una dosis adecuada.

Los gránulos o partículas de polvo de composición de crofelemer con cubierta entérica también se pueden suspender en una disolución para administración oral, en particular para administración pediátrica. La disolución de suspensión se prepara humedeciendo 2 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa en 97,8 ml de agua destilada y 0,2 gramos de Tween™ 80; mezclando esta preparación para homogeneidad mediante ultrasonidos, calentando la disolución a 40°C y agitando durante tres horas y después añadiendo las partículas de polvo o gránulos de composición de crofelemer con cubierta entérica a la disolución homogénea.

1D. Tabletas comprimidas con cubierta entérica.

Un método para formular la composición de crofelemer con un diluyente como comprimidos con cubierta entérica se describe a continuación. Para cada comprimido de 350 mg, se granulan 250 mg de composición de crofelemer con 7 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada ("AC-DI-SOL™") y una masa suficiente de celulosa microcristalina ("AVICEL™ PH 200/300") para llevar la masa total a 350 mg. Estos ingredientes se mezclan durante 20 a 30 minutos en un mezclador en V. Después de 20 a 30 minutos de mezcla, se añaden 1,75 mg de estearato de magnesio y se mezcla la mezcla durante unos 4 a 5 minutos adicionales. Se comprimen los gránulos resultantes en una prensa para comprimidos rotatoria usando sacabocados cóncavos estándar de 8 mm (5/16 de pulgada). Los comprimidos se recubren con una mezcla de recubrimiento entérico preparada a partir de 250 gramos de "EUDRAGIT™ L 30 D-55", 7,5 gramos de citrato de trietilo, 37,5 gramos de talco y 205 gramos de agua. Los

comprimidos se ponen después en una máquina de recubrimiento de recipientes perforado (por ej., el sistema "ACCELA-COTA™") y se rota a 1,6 rad/s (15 rpm) a 40°C. La formulación de recubrimiento entérico se pulveriza usando las siguientes condiciones: temperatura de entrada de aire de 44°C-48°C, temperatura de aire de escape de 29°C-32°C, temperatura de producto de 26°C-30°C, una boquilla de pulverización de 1 mm, una velocidad del recipiente de 3,1 a 3,4 rad/s (30 a 32 rpm), un caudal de aire de 30-32 CFM y una presión de pulverización de 20 PSI. Los comprimidos se curan finalmente durante 30 minutos a medida que rota el recipiente a 1,6 rad/s (15 rpm) con una temperatura de aire de entrada de 60°C y luego, después de apagar el calor, los comprimidos se rotan a 1,6 rad/s (15 rpm) hasta que los comprimidos se han enfriado a temperatura ambiente.

1E. Tabletas comprimidas directamente con cubierta entérica.

- 10 Se realizó un método para formular la composición de crofelemer sin diluyente como comprimidos con cubierta entérica como se describe a continuación. Se produjo composición de crofelemer directamente compresible según el método descrito en el Ejemplo 1F, más adelante. Se prepararon comprimidos de 125 mg mezclando 99,6% p/p de composición de crofelemer directamente compresible con 0,40% p/p de estearato de magnesio durante dos minutos y comprimiendo después directamente el material en comprimidos de 125 mg en una prensa rotatoria usando
- 15 sacabocados cóncavos estándar redondos de 0,63 cm (1/4 de pulgada) de diámetro para una dureza del comprimido de 39-98 N (4-10 Kp).

Se ensayaron los núcleos de los comprimidos y se encontró que tenían una dureza media (n=10) de 39-98 N (4-10 Kp), friabilidad (n=20) menor que 0,7%, un peso medio de comprimido (n=10) de 125 mg $\pm$ 7 mg, un espesor medio (n=10) de 3,9 a 4,1 mm y un tiempo de disgregación (n=6) no mayor que 20 minutos.

- 20 Se preparó la dispersión de recubrimiento por mezcla, por 100 gramos de comprimidos, 22,22 gramos de una suspensión al 30% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D-55", se mantuvo con agitación suave con una mezcla de 0,67 gramos de citrato de trietilo, 1,67 gramos de talco y 20,44 gramos de agua purificada que se habían mezclado hasta que fue homogéneo. Se agitó de manera continua la dispersión de recubrimiento para evitar la sedimentación.

- 25 Se recubrieron los comprimidos (en lotes de 100.000) con la dispersión de recubrimiento en un recipiente Compu-Lab de 61 cm (24 pulgada)/30 l. Se agitaron los comprimidos en el recipiente a una velocidad de 0,31-0,52 rad/s (3-5 rpm) y se calentó previamente a una temperatura de 35°C a 40°C. Después se recubrieron los comprimidos con la dispersión de recubrimiento entérico para una ganancia de peso de 6% a 8% con los siguientes parámetros: una temperatura de entrada de 45°C a 65°C; una temperatura de aire de escape de 27°C a 34°C; una temperatura del producto de 28°C a 32°C; una velocidad del recipiente de 0,84-0,66 rad/s (8-14 rpm); un caudal de aire de 180 a 240 CHM; una presión de pulverización de aire de 69- 138 kPa (10-20 psi) (libras por pulgada cuadrada); una velocidad de pulverización inicial de 3 a 4 gramos/min/kg y una velocidad de pulverización final de 4 a 8 gramos/min/kg. Se curaron después los comprimidos durante 30 minutos en el recipiente con una temperatura de entrada de 45°C a 50°C y una velocidad del recipiente de 0,31 a 0,52 rad/s (3 a 5 rpm). Finalmente, se dejó que los comprimidos se enfriaran a temperatura ambiente en el recipiente a una velocidad del recipiente de 0,31 a 0,52 rad/s (3 a 5 rpm). Se
- 30 cargaron después cuatro de los comprimidos de 125 mg en una cápsula de gelatina de color naranja Suecia opaco, de tamaño cero.
- 35

- Se ensayó en los comprimidos de composición de crofelemer con cubierta entérica la uniformidad del contenido, liberación del fármaco, ensayos microbiológicos y estabilidad y también se realizó alguna analítica en ensayos del procedimiento. En estudios de estabilidad, la composición polimérica de proantocianidina permaneció estable
- 40 después de seis meses de almacenaje a temperatura ambiente así como en condiciones de temperatura y humedad aceleradas. Finalmente, se ensayaron los núcleos de los comprimidos y se encontró que tenían una dureza media (n=10) de 39-98 N (4-10 Kp), friabilidad (n=20) menor que 0,7%, un peso medio de comprimido (n=10) de 125 mg $\pm$ 7 mg, un espesor medio (n=10) de 3,9 a 4,1 mm y un tiempo de disgregación (n=6) no mayor que 20 minutos.

1F. Tabletas comprimidas directamente con cubierta entérica.

- 45 Se realizó la formulación de la composición de crofelemer, sin un diluyente, como comprimidos con cubierta entérica como se describe más adelante. Se aisló la composición de crofelemer compresible directamente como se describe en el Ejemplo 2, más adelante. Se prepararon los núcleos de los comprimidos moliendo 250 mg de composición de crofelemer por comprimido (aproximadamente 16 kg totales) en un Quadro Comil con un tamiz 024R (malla 30) y mezclando después la composición molida en un mezclador de doble carcasa de 0,06 metros cúbicos (2 pies
- 50 cúbicos) de Patterson Kelley. Se añadió después 1 mg de estearato de magnesio (Spectrum Quality Products, Inc., New Brunswick, N. J) por comprimido a la composición en el mezclador y se mezcló durante 2 minutos. Se comprimió después la mezcla en comprimidos de 251 mg (que contenían 250 mg de composición de crofelemer) en una prensa para comprimidos rotatoria para una dureza de los comprimidos de 78-147 N (8-15 Kp) y friabilidad menor que 0,5%.

- 55 Se preparó la dispersión de recubrimiento mezclando primero en un primer envase los 25 g (7,5 g de sólidos) de dispersión "EUDRAGIT™ L 30 D-55" (Huls America, Inc., Somerset, N. J.) (peso proporcionado por 115 gramos de comprimidos recubiertos). Se preparó la dispersión de pigmento por adición de manera secuencial con agitación constante en un segundo envase de 39,59 g de agua purificada, 3,30 gramos de talco (Alphafil™ 500) (Whittaker,

Clark & Daniels, Inc., South Plainfield, N. J.), 6,06 g (3,15 g de sólidos) de Dispersión Blanca (pigmento) (Warner-Jenkinson, Inc., St. Louis, Mo.) y después 1,05 g de citrato de trietilo (Morflex, Inc., Greensboro, N. C.). La mezcla se homogenizó después durante 15 minutos o hasta que fue homogénea. Mientras se agitaba lentamente, se añadió la dispersión de pigmento a la dispersión de "EUDRAGIT™ L 30 D-55" y después se agitó durante 30 minutos antes de pulverización. Se mantuvo también la agitación durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación.

Los comprimidos se recubrieron en lotes de 50.000 en un recipiente Compu-Lab de 61 cm (24 pulgada)/30 l con los siguientes ajustes: presión de aire de atomización de 69-138 kPa (10-20 psi); temperatura de aire de entrada del recipiente 35°C-60°C; distancia de la punta de la boquilla al lecho de comprimidos de 13 a 15 cm (5 a 6 pulgadas) y tilbes/boquillas 4/2. Después de añadir los comprimidos al recipiente, se agitó el recipiente a una velocidad de 0,31 a 0,52 rad/s (3 a 5 rpm) y se calentó a 40°C. Se pulverizaron después los comprimidos para una ganancia de peso de 11 a 13% con los siguientes parámetros: temperatura de escape objetivo 27°-33°C (que se tiene que conseguir en diez minutos de pulverización); velocidad del recipiente de 0,84 a 1,26 rad/s (8 a 12 rpm); caudal de aire de 180-240 CFM y una velocidad de pulverización de 2-5 g/min/kg. Después de conseguir la ganancia de peso deseada, se apagó el calor y se agitó el recipiente a 0,31 - 0,52 rad/s (3 - 5 rpm) hasta que se enfriaron los comprimidos por debajo de 30°C.

Los comprimidos se encapsularon en cápsulas de gelatina DB de color naranja Suecia opaco de tamaño AA (Capsugel, Greenwood, S. C.).

También se produjeron comprimidos de 500 mg como se describió anteriormente, excepto que el recubrimiento se hizo en lotes de 25.000 comprimidos para una ganancia de peso de 8 a 10%.

Ejemplo 2: Aislamiento de composición de crofelemer directamente compresible.

Se aisló una composición de crofelemer directamente compresible (usada para preparar las formulaciones en los Ejemplos 1E y 1F anteriores) del látex de la planta *Croton lechleri* como sigue:

Se mezclaron 460 litros de látex de *Croton lechleri* con 940 litros de agua purificada durante diez minutos y después se dejó reposar durante la noche (12 horas) a 4°C. Se bombeó el sobrenadante rojo en un tanque de fijación y se desechó el residuo. Después se extrajo el sobrenadante con 200 litros de n-butanol mezclando durante diez minutos y permitiendo después que se separan las fases. Se desechó la fase de n-butanol y se extrajo la fase acuosa dos veces más con 200 litros de n-butanol cada vez. Después de extracción, se concentró la fase acuosa por ultrafiltración usando una membrana de corte de 1 kD (una membrana de celulosa de baja unión a proteínas) y después se secó el retenido en un secador de bandejas a aproximadamente 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Para purificación por cromatografía de columna, se disolvieron 6 kg del extracto seco en 75 litros de agua purificada y se agitó durante 90 minutos. El material disuelto se cromatografió en un sistema de cromatografía de dos columnas que consistía en una columna de CM-Sepharose de 35 litros (una resina de intercambio catiónico débil) y una columna LH-20 de 70 litros (una resina de exclusión por tamaños) conectadas en serie. El material se cargó en la columna CM-Sepharose, se lavó con 140 litros de agua purificada y después se eluyó sobre la columna LH-20 con 375 litros de acetona al 30%. En este punto, se desconectaron las dos columnas y se eluyó la composición de crofelemer de la columna LH-20 con 250 litros de acetona al 45% en litros. Se recogieron las fracciones en frascos de 10 litros y se controlaron con un detector UV a 460 nm. Las fracciones que contenían material con absorbancia detectable a 460 nm se mezclaron y se concentraron por ultrafiltración usando una membrana de corte de 1 kD (una membrana de celulosa de baja unión a proteínas). Se secó el retenido usando un evaporador rotatorio en un baño de agua a aproximadamente 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Se ensayó en la composición de crofelemer la compresibilidad directa. Se pusieron porciones de 250 mg de la composición de crofelemer, en ausencia de aglutinantes o excipientes, en una máquina para comprimidos y después se prensaron en comprimidos de espesores variables (es decir, cuanto mayor la presión en la composición para conformarse en un comprimido, más delgado el comprimido resultante). Después se determinó la dureza de los comprimidos en una máquina para ensayos de dureza convencional. La friabilidad de los comprimidos con una dureza de 78-147 N (8-15 kp) se determinó como se describe en USP 23 <1216>. La friabilidad fue menor que 0,5% de pérdida en peso.

Ejemplo 3: Componentes, composición y fabricación de un medicamento.

3A. Medicamento

El medicamento, crofelemer, consiste en un comprimido o comprimidos de 125 mg con cubierta entérica con encapsulado adicional en una cápsula de gelatina naranja Suecia opaca, de Tamaño 00, y se rellena con celulosa microcristalina. Cada cápsula contiene 1, 2 ó 4 comprimidos con cubierta entérica. El núcleo del comprimido consiste en 99,93% de crofelemer y 0,07% de estearato de magnesio y se recubre con un copolímero de ácido metacrílico.

3B. Componentes de medicamento.

El crofelemer es suministrado por Napo Pharmaceuticals, Inc., y es fabricado bajo las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (cGMP, por sus siglas en inglés). El estearato de magnesio es fabricado por Mallinckrodt (o equivalente) y satisface las especificaciones para el estearato de magnesio como se describe en 27 USP/NF. El estearato de magnesio está certificado por el fabricante que procede de fuentes vegetales. La celulosa microcristalina es fabricada por FMC (o equivalente) y satisface las especificaciones para la celulosa microcristalina como se describe en 27 USP/NF. Se emplea la celulosa microcristalina tanto de alta densidad como de baja densidad. El copolímero de ácido metacrílico es fabricado por DeGussa con el nombre comercial Eudragit® (L30-D55) y satisface las especificaciones para el copolímero de ácido metacrílico, Tipo C, como se describe en 27 USP/NF. El citrato de trietilo es fabricado por Morflex (o equivalente) y satisface las especificaciones para el citrato de trietilo como se describe en 27 USP/NF. El talco es fabricado por Whittaker, Clark y Daniels (o equivalente) y satisface las especificaciones para el talco como se describe en 27 USP/NF. El agua purificada es suministrada por el fabricante del medicamento y satisface las especificaciones para el agua purificada como se describe en 27 USP/NF. Los cuerpos y las tapas de las cápsulas de gelatina duras, Tamaño 00, opacas, naranja Suecia, son suministrados por Capsugel, Inc. (Greenwood, SC). El fabricante certifica que las cápsulas están fabricadas de gelatinas que satisfacen los requerimientos del Formulario Nacional (NF) actual para gelatina bajo cGMP.

3C. Composición de medicamento.

La composición de los núcleos de comprimido y los comprimidos con cubierta entérica se describen en la Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente. La cantidad de crofelemer y estearato de magnesio se ajusta basándose en la potencia anhidra de la sustancia farmacéutica, que corrige el contenido en humedad del crofelemer. La cantidad de ganancia en peso después de recubrimiento es aproximadamente 10%. El tamaño del lote clínico oscila de 100.000 a 150.000 comprimidos con cubierta entérica. Con posterioridad, se ponen 1, 2 ó 4 comprimidos con cubierta entérica en una cápsula de Tamaño 00 y se rellena con celulosa microcristalina para igualar los pesos de cada concentración de las cápsulas y placebo.

Tabla 2: Composición de Núcleos de Comprimido de 125 mg de Medicamento.

Ingrediente	Grado	Fin	Composición Cuantitativa (% p/p)	mg /dosis unitaria teóricos
Crofelemer	cGMP	Principio activo	99,93%	125 mg
Estearato de magnesio	27 USP/NF	Lubricante	0,07%	0,13 mg
Total			100%	125,13 mg

Tabla 3: Composición de Comprimidos de 125 mg con Cubierta Entérica de Medicamento.

Ingrediente	Grado	Fin	Composición Cuantitativa (% p/p)	mg/dosis unitaria teóricos
Comprimido de crofelemer	cGMP	Principio activo	90,0%	125,13 mg
Ingrediente	Grado	Fin	Composición Cuantitativa (% p/p)	mg/dosis unitaria teóricos
Eudragit L-30 D55	27 USP/NF	Recubrimiento	7,4%	34,5 mg (10,4 mg de sólidos)
Citrato de trietilo	27 USP/NF	Plastificante	0,8%	1,05 mg
Talco	27 USP/NF	Dispersante	1,8%	2,6 mg
Agua purificada*	27 USP/NF	Disolvente	N/A*	21,9 mg
Total			100%	136,4 mg

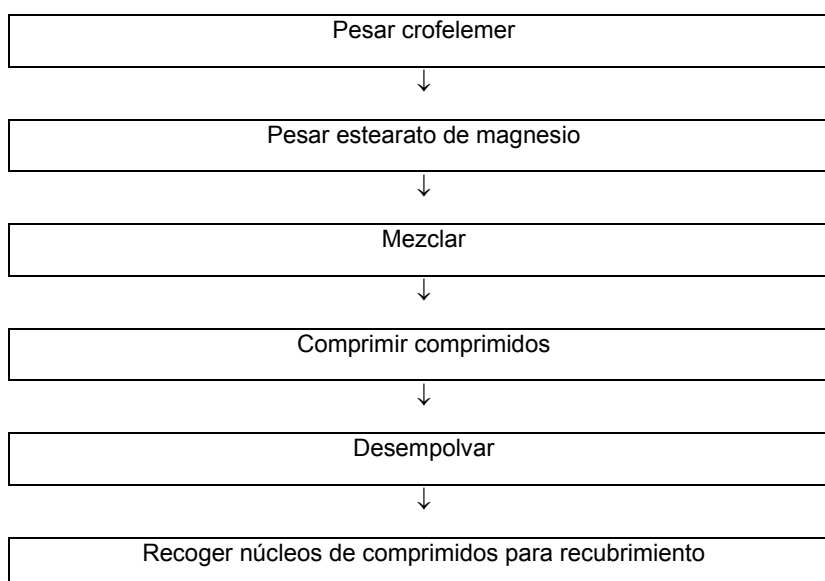
* El agua purificada se retira durante el procedimiento.

3D. Método de fabricación del medicamento.

I. Fabricación de núcleo de comprimido.

Se clasifica una cantidad suficiente de crofelemer y estearato de magnesio, basándose en la potencia de crofelemer, sobre una base anhidra que regula la cantidad de humedad, previamente a la fabricación. Se añade crofelemer al mezclador y se tamiza estearato de magnesio y se añade al crofelemer. Se mezclan el crofelemer y el estearato de magnesio, se toma una muestra de mezcla representativa y se determina el rendimiento. El rendimiento debe estar entre $100 \pm 3\%$. No se determina la uniformidad de la mezcla, excepto cuando se requiere, debido a que la mezcla es 99,9% principio activo. Se comprime directamente la mezcla en una prensa para comprimidos rotatoria, usando sacabocados cóncavos redondos de 0,63 cm ($\frac{1}{4}$ pulgada). Los núcleos de los comprimidos acabados se desempolvan y se ponen en un envase para esperar el recubrimiento. Previamente al comienzo del periodo de fabricación, se realizan periodos de producción previa para ajustar la velocidad y compresión de la prensa para satisfacer el peso, espesor y dureza del núcleo del comprimido fijado como objetivo. Además, se miden la friabilidad y la disgregación. Durante el periodo de fabricación, se toman muestras del núcleo del comprimido a intervalos periódicos para asegurar que los comprimidos continúan satisfaciendo el peso, espesor y dureza del comprimido objetivo. Se toman núcleos de comprimidos representativos durante el comienzo, la mitad y el final del periodo de producción para ensayo adicional de dureza, espesor, peso, friabilidad y disgregación. El peso del núcleo de comprimido medio debe estar dentro de $\pm 5\%$ del peso del núcleo del comprimido objetivo. El número de núcleos de comprimido, núcleos de comprimido de muestra, desecho de núcleos de comprimido y desecho de mezcla se concilian y se calcula la aptitud para ser recontado en porcentaje. La aptitud para ser recontado en porcentaje no debe ser menor que 95% y no mayor que 103%. Un esquema del procedimiento de fabricación del núcleo del comprimido se presenta a continuación.

Esquema de Procedimiento de Fabricación de Núcleo de Comprimido



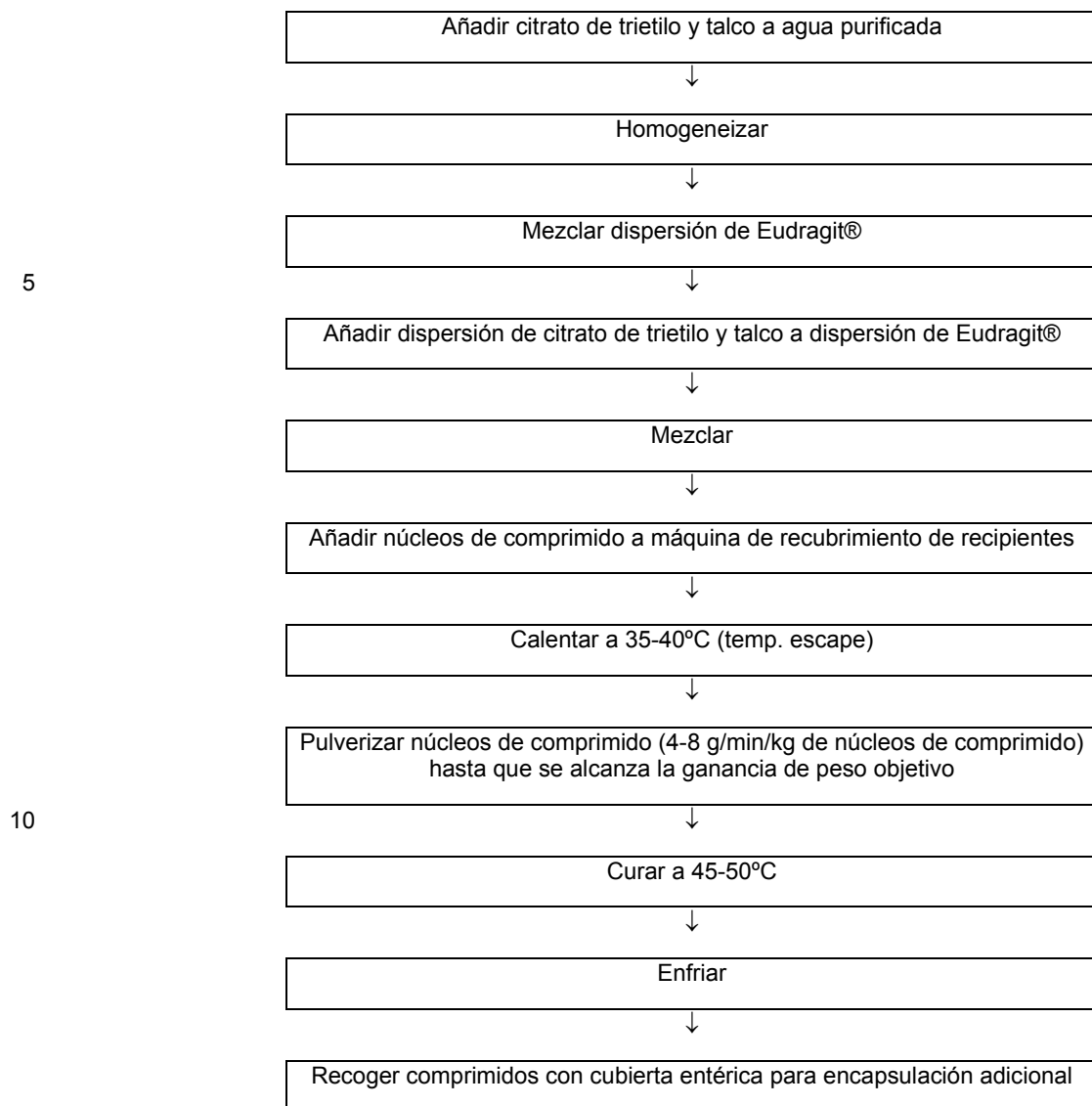
II. Recubrimiento de núcleo de comprimido.

La cantidad de Eudragit®, citrato de trietilo, talco y agua purificada se calcula y se clasifica basándose en una ganancia de peso del núcleo del comprimido nominal de 10%. Se carga agua purificada en un envase adecuado provisto de mezclador de alto cizallamiento. El citrato de trietilo y el talco se añaden al envase y se mezclan hasta que se homogeneiza. En un envase separado provisto de agitador de paletas, se carga y se mezcla la dispersión de Eudragit®. Se añade la dispersión de citrato de trietilo y talco a la dispersión de Eudragit® y se agita de manera continua durante todo el procedimiento de pulverización. Se ajustan los parámetros de la máquina de recubrimiento de recipientes como sea apropiado y se cargan los conductos con la dispersión de recubrimiento. Se cargan los núcleos de comprimido en un recipiente de recubrimiento y se calienta a 35 a 40°C mientras se agita el recipiente de recubrimiento. Una vez a la temperatura, se registra el peso medio de los núcleos de comprimido y se calcula el peso del comprimido recubierto objetivo. Con posterioridad, se pulverizan los núcleos de comprimido y periódicamente se comprueba el peso hasta que se satisface la ganancia de peso objetivo. La proporción de pulverización objetivo (4 a 8 g/min/kg de núcleos de comprimido), la temperatura de escape objetivo (35 a 40°C) y temperatura de entrada se controlan a intervalos frecuentes. Se curan los comprimidos durante 30 minutos a 45 a 50°C y después se enfría. Se toman para ensayo muestras con cubierta entérica representativas. El peso de comprimido con cubierta entérica medio debe estar dentro de $\pm 5\%$ del peso de comprimido con cubierta entérica objetivo.

El peso de comprimidos con cubierta entérica, las muestras de comprimido con cubierta entérica y la cantidad teórica de comprimidos con cubierta entérica se determinaron y se calculó el rendimiento medible en porcentaje. El rendimiento medible en porcentaje no debe ser menor que 95% y no mayor que 103%. El procedimiento de

recubrimiento por pulverización del núcleo de comprimido se ilustra a continuación.

Esquema de Procedimiento de Recubrimiento por Pulverización de Núcleo de Comprimido



III. Fabricación de comprimidos con cubierta entérica con encapsulación adicional.

- 15 Los comprimidos con cubierta entérica y celulosa microcristalina se clasifican por separado para la encapsulación adicional de cada concentración de la cápsula. La cantidad de celulosa microcristalina que se tiene que encapsular se calcula para conseguir un peso de la cápsula de 600 a 800 mg nominal, dependiendo de la forma farmacéutica exacta (125 mg, 250 mg o 500 mg). El peso medio de las cápsulas se calcula basándose en un promedio de 100 cápsulas. Las cápsulas se llenan usando una máquina de encapsulado adicional semiautomática provista de partes
- 20 de cambio de Tamaño 00 y se ajustan para suministrar la cantidad apropiada de comprimidos y celulosa microcristalina. Los periodos de producción previa se realizan para ajustar el peso de relleno de la bandeja, la adición de núcleos de comprimidos a una serie de vueltas de la máquina de recubrimiento de recipientes en la manipulación indebida y el número de veces manipulada indebidamente para satisfacer el peso de la cápsula total objetivo (carcasa de la cápsula más comprimidos y celulosa microcristalina). Cada bandeja se prepara poniendo los
- 25 cuerpos de las cápsulas en la bandeja de las cápsulas. Cada cuerpo de las cápsulas se rellena con la cantidad fijada como objetivo de comprimidos y celulosa microcristalina para conseguir el relleno fijado como objetivo. Las tapas se ponen en los cuerpos y se cierran. Las cápsulas se retiran de la bandeja y se desempolvan. Un material compuesto de cápsulas de cada bandeja se recoge y se pesa para ensayo del procedimiento en curso y de liberación. El peso de la cápsula medio está dentro de $\pm 5\%$ del peso de la cápsula fijado como objetivo. El procedimiento se repite
- 30 después hasta que se rellena el número deseado de cápsulas. Se recogen las cápsulas dañadas, el desecho de comprimidos con cubierta entérica y el desecho de celulosa microcristalina para conciliación del producto final. Se

envía un material compuesto de las cápsulas acabadas para ensayo de liberación. El número de cápsulas acabadas, cápsulas de muestra, cápsulas dañadas y desecho de sustancia farmacéutica se concilia y se calcula la aptitud de recuento en porcentaje. La aptitud de recuento en porcentaje no debe ser menor que 95% y no mayor que 103%. Un esquema de la encapsulación adicional de los comprimidos con cubierta entérica se presenta a continuación.

5 **Esquema de Encapsulación Adicional de Comprimidos con Cubierta Entérica**

Pesar comprimidos de celulosa microcristalina y con cubierta entérica

Poner cuerpos de cápsula en máquina de encapsulación adicional

Rellenar cuerpos de cápsulas con comprimido(s) y celulosa microcristalina

Tapar cuerpos de cápsula y retirar cápsulas

Desempolvar

10 Ejemplo 4: Efecto de composición de crofelemer recubierta de manera entérica en pacientes que padecen síndrome del intestino irritable con diarrea predominante.

4A. Tratamiento

15 El estudio fue un estudio controlado con placebo, de doble ciego, aleatorizado, de Fase 2, multicentro, de 16 semanas, en individuos con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (SII-d). Se aleatorizaron doscientos cuarenta y seis (246) individuos, que satisfacían la definición de SII-d como soporta el Criterio de Roma II para el Diagnóstico de SII, en cuatro grupos: placebo, propuesta de 125 mg, propuesta de 250 mg y propuesta de 500 mg. El estudio consistió en un periodo de investigación sin tratamiento para Determinar el peso medio de las cápsulas de 2 semanas, un periodo de tratamiento ciego de 12 semanas, seguido por un periodo de de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas.

25 Durante el periodo de investigación de 2 semanas, los individuos autoindicaron información diaria sobre el estado de sus síntomas de SII-d mediante un diario de teléfono de tonos. Esto incluía información sobre dolor abdominal y malestar, frecuencia de deposición, consistencia y urgencia. Si el individuo continuaba satisfaciendo los criterios de inclusión al final del periodo de investigación y la información recogida en el diario durante el periodo de investigación indicaba que tenían SII-d activo [frecuencia de las deposiciones diaria media ≥ 2 ; puntuación de dolor ≥ 1 ; consistencia de las deposiciones ≥ 3 (escala de Lickert de 5 puntos para dolor y consistencia)], se aleatorizaron individuos en uno de cuatro grupos según un esquema de aleatorización central generado por ordenador.

30 Durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 12 semanas, los individuos continuaron registrando valoraciones diarias y semanales mediante un sistema diario de teléfono de tonos ya que los individuos instruidos se visitaban cada 4 semanas durante el periodo de tratamiento para visitas de valoración del estudio, momento en que recibían medicación de estudio adicional.

Durante el periodo de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas, los individuos continuaron registrando valoraciones diarias y semanales.

Resultados:

35 No hubo casos adversos serios relacionados con los fármacos. Las proporciones de casos adversos fueron similares por todos los grupos de dosis como se muestra en la Tabla 4. No hubo diferencias relacionadas con los fármacos o la dosis en estreñimiento.

Tabla 4: Sumario de Casos¹ Adversos

	Placebo	propuesta de 125 mg	propuesta de 250 mg	propuesta de 500 mg
Nº Individuos/Grupo	61	62	59	62
Nº Individuos con ≥ 1 AE	14	12	15	15
Nº de GI AEs	7	10	10	10
Caso GI				
Distensión abdominal	0	1	0	1
Dolor abdominal	1	2	1	2
Sensibilidad abdominal	0	0	1	0
Estreñimiento	1	3	2	1
Diarrea	1	2	1	0
Boca seca	0	0	0	2
Eructación	0	0	0	1
Flatulencia	1	1	3	1
Haematoquecia	0	0	1	0
Hemorrhoides	0	1	0	0
Náuseas	3	0	1	1
Urgencia	0	0	0	1
Nº de Otros AEs	11	12	15	14
Otros Casos (> 1 AE/grupo)				
Mareo	1	0	3	0
Dolor de cabeza	2	2	1	3
Ansiedad	2	0	0	1
Insomnio	0	0	2	1
Erupción cutánea	1	2	0	0

¹ posible, probable o probablemente relacionado.

En general, la propuesta de 125 mg de crofelemer, como se muestra en la Tabla 5 presentó una respuesta consistente entre los extremos de más eficacia en hembras. Pareció haber poca eficacia en machos; sin embargo, el tamaño del grupo era demasiado pequeño (13-16/grupo) para analizar por separado. Puesto que el crofelemer no producía estreñimiento, las puntuaciones de la consistencia de las deposiciones se aproximaban a normal y no eran diferentes del placebo. En todos los otros extremos (frecuencia, urgencia, alivio adecuado y dolor), hubo una mejora en la actividad con cada mes sucesivo y durante el periodo de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas los síntomas empezaron a aproximarse a los niveles de referencia como se esperaba. La propuesta de 500 mg de crofelemer también presentaba un efecto estadísticamente significativo sobre el dolor (disminución de 0,48 en puntuación de dolor; aumento del 22,44% en días sin dolor). Hubo 5 valores atípicos de la enfermedad en hembras (tuvieron >9 deposiciones/día en la línea de referencia y fueron >3 desviaciones estándar a partir de la frecuencia media de las deposiciones de todos los individuos hembra aleatorizados) que no eran representativas de la población de SII-d usada en este estudio y se eliminaron de todos los análisis presentados en este sumario.

Como se muestra en la Tabla 6, el crofelemer en las propuestas de 250 mg y 500 mg tuvo menos efecto sobre la frecuencia y la consistencia que el grupo de placebo. Los individuos tratados con la propuesta de 500 mg de

crofelemer tuvieron más de la mitad del aumento medio de las deposiciones al día en frecuencia de las deposiciones cuando se compara con placebo; allí la consistencia media de las deposiciones fue 0,22 puntos superior (más próxima a consistencia suelta) cuando se compara con placebo.

Tabla 5: Eficacia de propuesta de 125 mg de Crofelemer en Hembras

Extremo (A de Placebo)	Resultados ¹
Puntuación Consistencia	-0,03
Frecuencia (deposiciones/día)	-0,7
Días Sin Urgencia	11,2%
Puntuación Dolor	-0,42*
Días Sin Dolor	12,76%*
Alivio Adecuado	16%

¹Resultados del mes 3; análisis caso observado con valores atípicos de la enfermedad (frecuencia de referencia media >9 deposiciones/día) eliminado de todos los grupos. *estadísticamente significativo a $p < 0,05$.

Tabla 6: Los Efectos de propuesta de 250 y 500 mg de Crofelemer sobre la consistencia y frecuencia de las deposiciones

Extremo (A de Placebo)	propuesta ¹ de 250 mg	propuesta ¹ de 500 mg
Puntuación Consistencia	0,19	0,22
Frecuencia (deposiciones/día)	0,24	0,60

¹Resultados del mes 3; análisis del caso observado con valores atípicos de la enfermedad (media 1 > 9 deposiciones/día) eliminado de todos los grupos.

Como se ve en Figura 4, los individuos hembra tratados con propuesta de 125 mg de crofelemer presentaron una disminución significativa clínicamente en la frecuencia de la deposición. El uso de crofelemer condujo a una disminución mayor que un movimiento del intestino al día. La mejora mes a mes en la frecuencia de las deposiciones se contrastó con el efecto del placebo que disminuyó al mes dos ya que los valores empezaron a aproximarse a los de referencia. Cuando empezó el periodo sin tratamiento al final del mes tres, los individuos dejaron de tomar crofelemer y el efecto empezó a desaparecer como se esperaba.

Como se ve en la Figura 5, el crofelemer produjo un aumento en los días sin urgencia. El Mes 3, hubo un aumento del 35,1% en los días sin urgencia en el grupo del crofelemer frente a 23,9% de aumento en los días sin urgencia observados en el grupo del placebo. Hubo una mejora mes a mes, como se ve comúnmente. El efecto del placebo alcanzó el máximo el mes dos y disminuyó abruptamente ya que los valores empezaron a aproximarse a la referencia. Cuando el periodo sin tratamiento empezó al final del mes tres, los individuos dejaron de tomar crofelemer y el efecto empezó a desaparecer como se esperaba.

Como se ve en la Figura 6, la administración de crofelemer produjo un aumento en el porcentaje de individuos que indicaba alivio adecuado de los síntomas de SII-d. Puesto que el SII-d está formado por un grupo de síntomas, el extremo de alivio adecuado es una valoración global por el paciente de cuánto de bien el tratamiento está direccionando sus síntomas de SII-d. El crofelemer en la propuesta de 125 mg produjo un aumento del 16% en el alivio adecuado de los síntomas de SII-d cuando se compara con el grupo de placebo. Con el análisis observado, hubo una mejora mes a mes en la actividad del crofelemer, es decir, cuanto más tiempo tomaba crofelemer el paciente, mayor alivio de los síntomas. Como se vió previamente con otros extremos, el efecto del placebo alcanzó un máximo el mes dos y disminuyó después.

El SII con diarrea predominante se diferencia de muchas enfermedades del intestino funcionales por la asociación próxima de dolor con cambios en los hábitos del intestino. Como se define por los Criterios de Roma II para el Diagnóstico de SII, el dolor debe estar asociado con los hábitos anormales del intestino y la mejora de los hábitos del intestino debería estar asociada con la mejora del dolor. En este estudio se ha medido la puntuación del dolor con una escala de 5 puntos, donde 0 es ninguno y 5 es serio y la presencia de días sin dolor. Como se muestra en la Figura 4 y la Figura 5, los individuos hembra tratados con crofelemer (propuesta de 125 y 500 mg) presentaron disminuciones significativas clínicamente y estadísticamente ($p < 0,05$) tanto en puntuaciones de dolor como de días sin dolor. El efecto es bastante consistente como se observa en los resultados de puntuación de dolor semanalmente mostrados en la Figura 6. Este efecto sobre el alivio del dolor fue inesperado y sorprendente.

Como conclusión, el crofelemer en la propuesta de 125 mg, fue seguro y su administración dio como resultado mejora en los extremos de eficacia de dolor, alivio adecuado, frecuencia y urgencia en individuos hembra. El crofelemer en la propuesta de 250 y 500 mg fue seguro y, comparado con placebo, pareció empeorar los síntomas diarreicos de consistencia y frecuencia. El crofelemer en las propuestas de 125 y 500 mg produjo una disminución estadísticamente significativa tanto en la puntuación de dolor como de días sin dolor en individuos hembra con SII-d.

5

Ejemplo 5: Investigación del mecanismo de acción de crofelemer.

Para investigar además el mecanismo de acción del crofelemer, se evaluó el crofelemer a 10 y 100 µg/ml en un panel seleccionado de ensayos de liberación de citocina celular (IL-1α; liberación de PGE2 inducida por TFN-α e inducida por IL-1; IFN-γ; IL-2, IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL-10 y TFN-α) y ensayos moleculares (ensayos de enzimas COX-1 y COX-2 y glucocorticoide, serotonina 5HT3, δ-opioides, κ-opioides, µ-opioides y ensayos de unión de receptores de opioides no selectivos. También se ensayó el crofelemer en ensayos de citotoxicidad correspondientes a los ensayos de liberación de citocina inducidos por ConA y LPS así como los correspondientes a los ensayos de liberación de PGE2 inducida por TFN-α e IL-1.

10

Tanto a 10 como a 100 µg/ml, el crofelemer produjo una inhibición del 73% y 100% en los ensayos de enzimas de COX1 y COX2, respectivamente.

15

Además, el crofelemer presentó inhibición significativa (> 50%) en los ensayos de liberación de citocinas IFN-γ; IL-2, IL-4; IL-6; IL-8; IL-10 y TFN-α así como en los ensayos de liberación de PGE2 inducida por TFN-α e IL-1 a 10 y 100 µg/ml (es decir, todos los ensayos de liberación de citocinas con la excepción de IL-5). El crofelemer también mostró actividad citotóxica significativa en los ensayos de citotoxicidad de PGE2 inducida por ConA e IL-1 sugiriendo que en los ensayos de liberación de citocinas mediada por ConA (IFN-γ, IL-2, IL-4 e IL-10) y el ensayo de liberación de PGE2 inducida por IL-1 podía ser debido a citotoxicidad general.

20

Ejemplo 6: Estudio de toxicidad animal.

En un estudio de toxicidad animal, se demostró que el crofelemer producía diarrea en perros con dosis de 175 mg/kg/día y 600 mg/kg/día.

25

En un ejemplo separado, se indujo diarrea en voluntarios humanos sanos en un estudio de fase I con una dosis de 2.000 mg/día.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad de crofelemer eficaz para tratar SII-e para uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable con estreñimiento-predominante (SII-e).
- 5 2. La cantidad para uso según la reivindicación 1, en que se formula crofelemer para administración oral en una cantidad de entre 250 mg al día y 4.000 mg al día.
3. La cantidad para uso según la reivindicación 1, en que el tratamiento comprende reducir uno o más síntomas del SII-e.
4. La cantidad para uso según la reivindicación 3, en que el síntoma es dolor o malestar abdominal.
- 10 5. La cantidad para uso según la reivindicación 3, en que el síntoma es estreñimiento o menor que frecuencia normal de deposición.
6. Una cantidad de crofelemer eficaz para tratar SII-a para uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante / diarrea predominante alterno (SII-a).

FIG 1

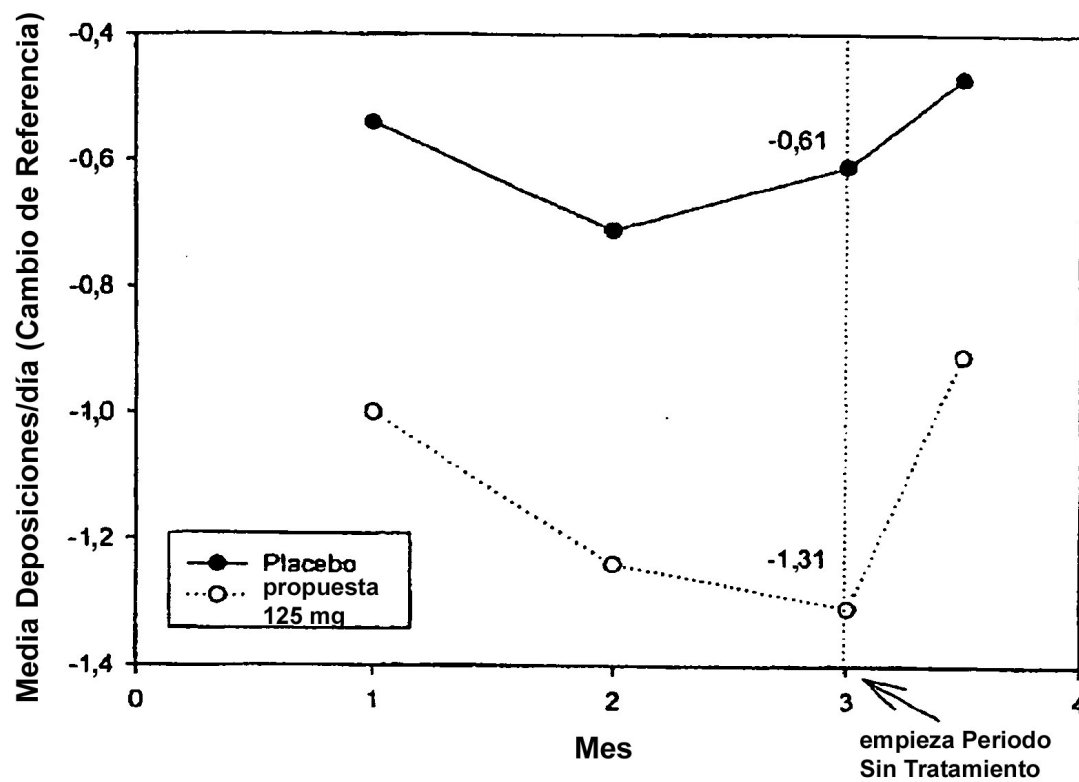


FIG 2

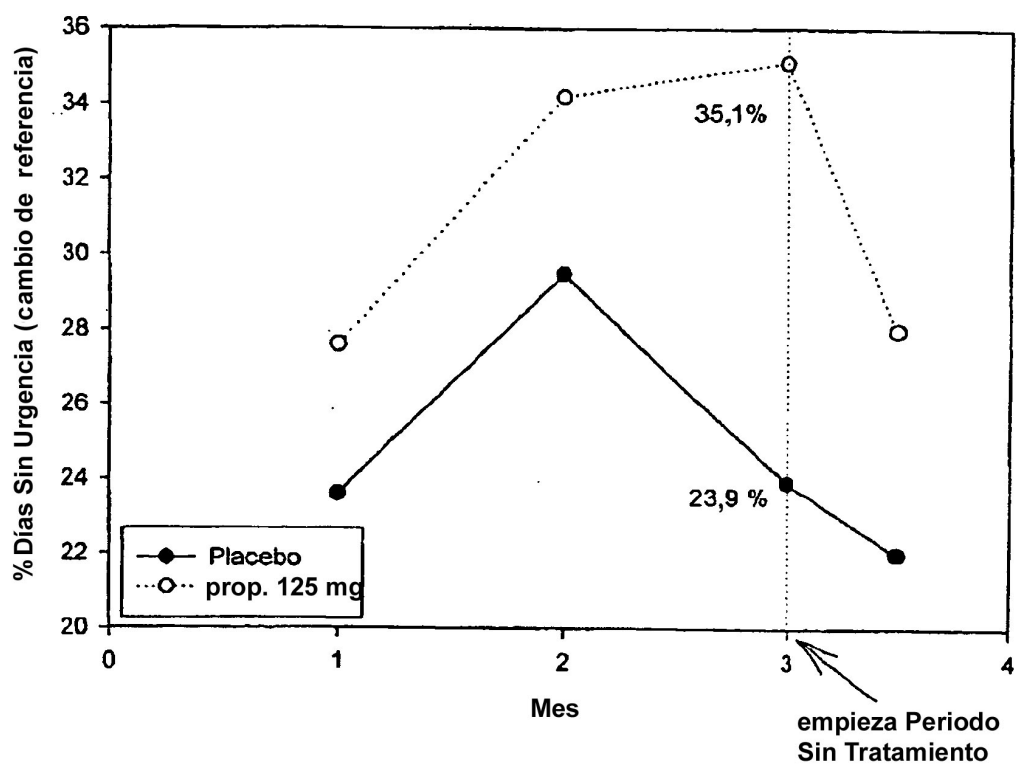


FIG 3

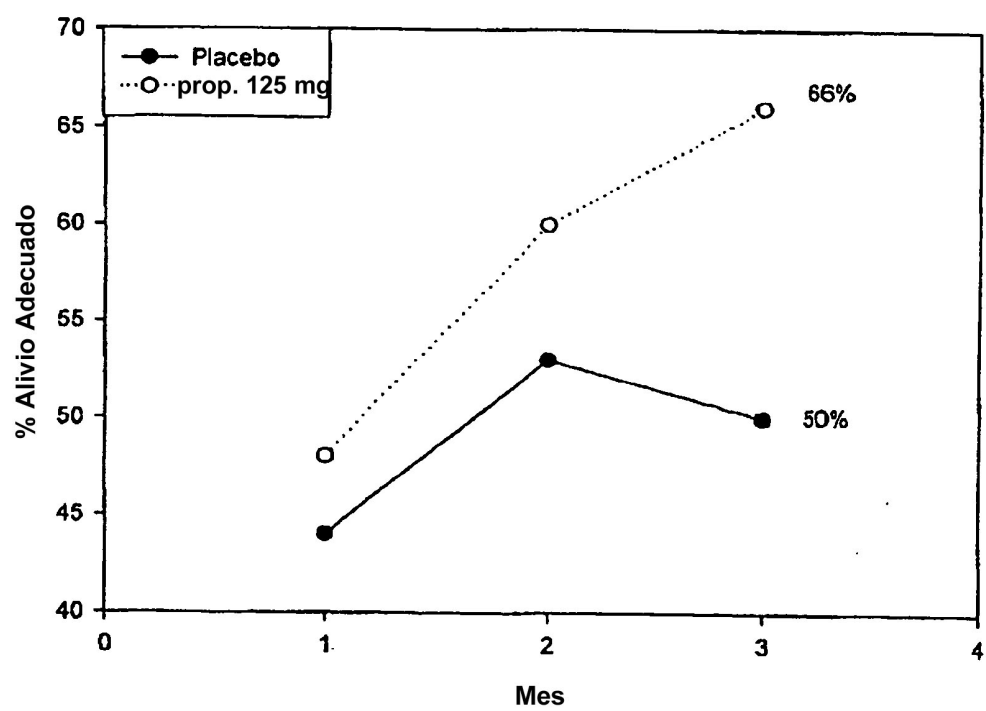


FIG 4

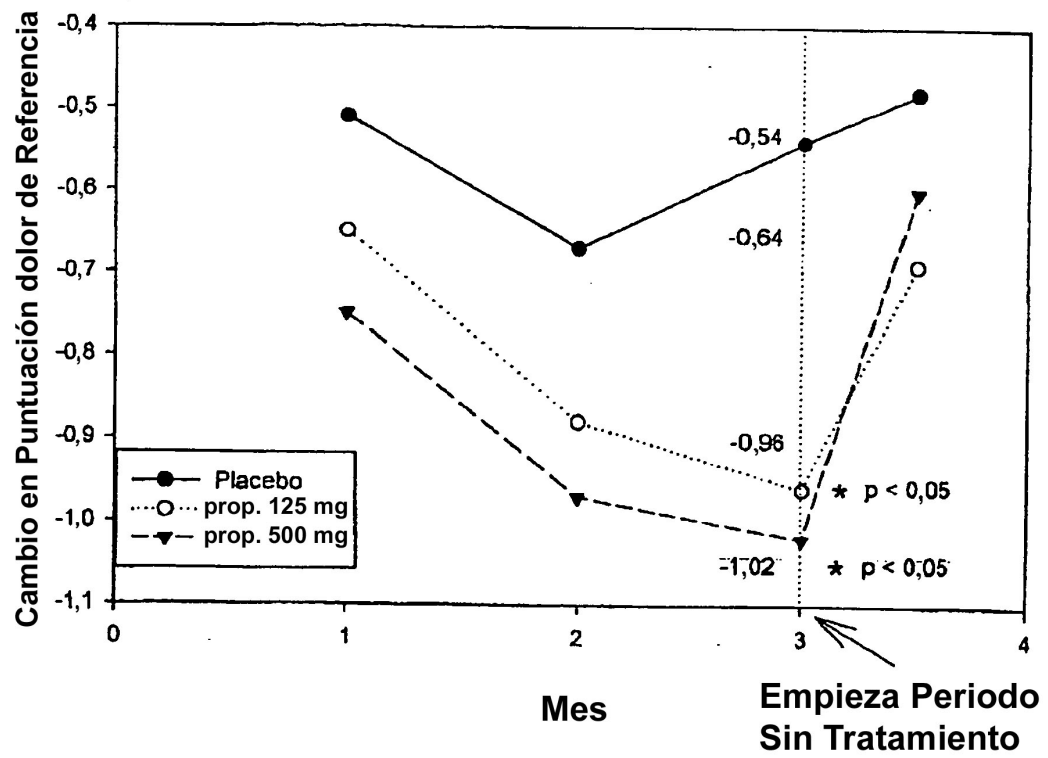


FIG 5

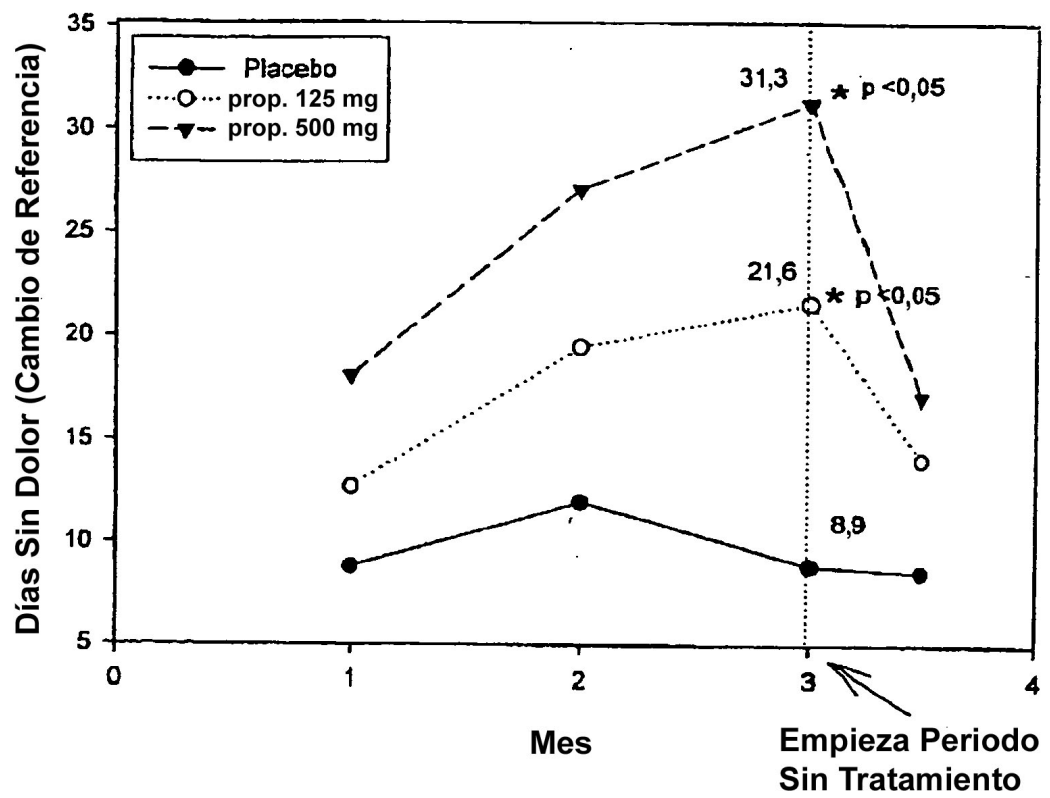


FIG 6

