

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 012**

51 Int. Cl.:

A01N 65/00 (2009.01)

A61K 36/47 (2006.01)

A61K 36/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2007 PCT/US2007/067741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2007 WO07130893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 07761553 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2061327**

54 Título: **Composiciones para tratar o prevenir enfermedad inflamatoria del intestino**

30 Prioridad:

01.05.2006 US 797075 P

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

09.06.2017

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 012 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

Composiciones para tratar o prevenir enfermedad inflamatoria del intestino

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Aproximadamente 17 millones de norteamericanos toman diariamente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el tratamiento de dolor o inflamación. Estos fármacos son inhibidores no selectivos de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, que convierten ácido araquidónico en prostaglandinas. En 1999 se introdujeron dos inhibidores de COX-2, celecoxib y rofecoxib, en la mayor presentación farmacéutica de todos los tiempos. Hasta la fecha, se han rellenado más de 6,6 millones de prescripciones. Un tercer fármaco, meloxicam, que se introdujo recientemente en los Estados Unidos de América, tiene una elevada afinidad por COX-2, pero también inhibe COX-1
10 a dosis terapéuticas. Sin embargo, varios de estos inhibidores de COX-2 se han retirado del mercado debido a sus efectos secundarios al incrementar sucesos cardiovasculares adversos. De este modo, existe la necesidad de inhibidores de COX-2 que se puedan administrar, de manera que se eviten los efectos cardiovasculares adversos.

Hay muchísimas pruebas de que los inhibidores de COX-2 son útiles para tratar cáncer de colon y enfermedades inflamatorias del colon. Por ejemplo, se ha observado que los inhibidores de COX-2 sensibilizan a las células de
15 cáncer de colon a una forma de apoptosis denominada apoptosis inducida por TRAIL (Martin et al., 2005, Cancer Research 65:11447-11458). Además, los resultados presentados en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology 2005 mostraron que los pacientes con cáncer de colon de etapa III se pueden beneficiar de la aspirina tanto como de la cirugía y de la quimioterapia estándar sola. El estudio también encontró un resultado similar para inhibidores de COX-2 celecoxib (CELEBREX®) y rofecoxib (VIOXX®). Además, se ha demostrado que
20 el inhibidor de COX-2 celecoxib (CELEBREX®) reduce el número de pólipos del colon en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP). Los pacientes con FAP desarrollan centenares a miles de pólipos precancerosos (adenomas) a lo largo del colon y del recto. Casi todos los pacientes FAP que se dejan sin tratar desarrollan cáncer colorrectal en sus décadas de los 40 y los 50 años de edad. El tratamiento primario para FAP es la extirpación quirúrgica de la mayoría o de todo el colon y del recto, con una vigilancia subsiguiente de cualquier segmento colorrectal que quede. En base a los resultados clínicos patrocinados por NIH, la FDA aprobó celecoxib (CELEBREX®) como un fármaco auxiliar (un agente accesorio o auxiliar) que se podría añadir al estándar de
25 cuidado en personas con FAP. Existe la necesidad en la técnica de desarrollar inhibidores de COX-2 que sigan siendo activos en el tubo digestivo y no sean absorbidos sistémicamente.

Las patentes U.S. n^{os} 5.211.944 y 5.494.661 de Tempesta describen el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de infecciones víricas. Rozhon *et al.*,
30 Publicación de Patente U.S. n^o 2005/0019389, describen el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de diarrea secretora o del viajero.

El documento WO 98/016111 describe composiciones farmacéuticas que contienen una composición polimérica de proantocianidina que son útiles para el tratamiento y prevención de diarrea secretora. El documento WO 98/016111 se refiere a formulaciones farmacéuticas de una composición polimérica de proantocianidina que se ha aislado de
35 *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. En particular, el documento WO 98/016111 se refiere a una formulación de una composición polimérica de proantocianidina que protege a la composición de los efectos del ácido del estómago tras la administración oral, particularmente a aquellas formulaciones que tienen cubierta entérica. Se describen métodos para uso de las formulaciones, así como métodos para uso de la composición polimérica de proantocianidina en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto eficaz para inhibir la secreción del ácido del estómago o para
40 neutralizar el ácido del estómago.

La cita 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.

45 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que una composición que es un extracto o látex de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, es decir, una composición polimérica de proantocianidina, por ejemplo crofelemer, no solo inhibe COX-2, sino también inhibe selectivamente COX-2 con respecto a COX-1. Además, puesto que una composición polimérica de proantocianidina de una especie *Croton* o una especie
50 *Calophyllum*, tal como crofelemer, no es absorbida sustancialmente en el torrente sanguíneo cuando se administra oralmente, se evitan los efectos secundarios cardiovasculares adversos conocidos de otros inhibidores de COX-2 selectivos, y el agente tiene actividad particularmente en los intestinos. Los extractos o látex que se absorben sistémicamente se pueden modificar mediante métodos conocidos en la técnica para hacerlos no absorbibles.

La presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición polimérica de proantocianidina aislada de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, en la que la composición polimérica de proantocianidina inhibe selectivamente COX-2, para uso en el tratamiento o prevención de inflamación localmente en los intestinos en un sujeto que sufre enfermedad inflamatoria del intestino.

En una realización, el tratamiento comprende además reducir uno o más síntomas adicionales de una enfermedad inflamatoria del intestino.

Según otra realización, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

5 En todavía otra realización, la composición polimérica de proantocianidina comprende al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina.

Según todavía una realización adicional, la composición polimérica de proantocianidina es crofelemer.

La presente invención proporciona además una realización en la que crofelemer se administra en un intervalo de 50 mg por día a 2000 mg por día.

10 Según otras realizaciones, crofelemer se administra a 125 mg dos veces al día; 250 mg dos veces al día; o se administra a 250 mg por día; o a 500 mg por día.

En realizaciones preferidas, crofelemer se administra oralmente, preferiblemente en una forma con cubierta entérica, como un comprimido prensado, supositorio rectal, perlas o gránulos, o como una composición farmacéutica de liberación controlada.

15 Preferiblemente, la composición reduce localmente el dolor causado por la inflamación local; muy preferiblemente, en al menos 10%.

20 Las composiciones poliméricas de proantocianidina útiles en la presente invención se aíslan de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*. Por ejemplo, la composición puede ser una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición polimérica de proantocianidina se puede aislar de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante el método descrito en el Ejemplo 2, más abajo, o descrito en la patente U.S. nº 5.211.944, o en Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine* 1: 77-106 o en la Publicación de Patente U.S. nº US 2005/0019389. La solicitud PCT PCT/US00/02687, publicada como WO 00/47062, describe un método para fabricar una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. En una realización preferida, la composición está protegida entéricamente, por ejemplo con cubierta entérica.

25 En una realización preferida, una 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 alrededor de 1900 daltons a alrededor de 2700 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena de crofelemer oscila de alrededor de 3 a alrededor de 30 unidades, con una longitud de cadena media de alrededor de 8 unidades.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 La presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición polimérica de proantocianidina aislada de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, en la que la composición polimérica de proantocianidina inhibe selectivamente COX-2, para uso en el tratamiento o prevención localmente de la inflamación en los intestinos en un sujeto que sufre una enfermedad inflamatoria del intestino. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias del intestino son enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

40 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que una composición que es un extracto o látex, es decir, una composición polimérica de proantocianidina, de una especie *Croton* o especie *Calophyllum*, por ejemplo crofelemer, no solamente inhibe COX-2, sino también inhibe selectivamente COX-2 con respecto a COX-1. Además, puesto que una composición polimérica de proantocianidina de una especie *Croton* o especie *Calophyllum*, tal como crofelemer, no es absorbida sustancialmente en el torrente sanguíneo cuando se administra oralmente, se evitan los efectos secundarios cardiovasculares adversos conocidos de otros inhibidores selectivos de COX-2, y el agente retiene actividad en los intestinos. Los extractos o látex que se absorben sistémicamente se pueden modificar mediante métodos conocidos en la técnica para hacerlos no absorbibles.

45 La composición de la invención es una composición polimérica de proantocianidina, preferiblemente una composición polimérica de proantocianidina soluble acuosa.

Las composiciones de la presente invención no son absorbidas sustancialmente de manera sistémica cuando se administran por vía oral.

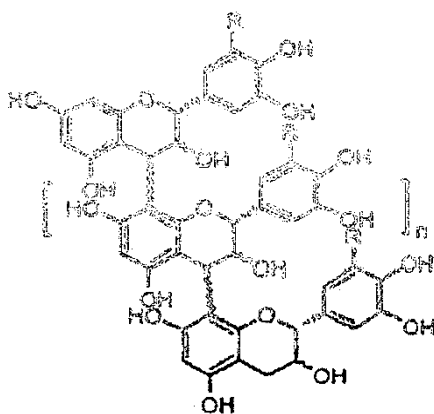
50 Las proantocianidinas son un grupo de taninos condensados. Los taninos se encuentran en una amplia variedad de plantas, y se clasifican como hidrolizables o condensados. Se ha encontrado que muchas plantas usadas en medicina tradicional como tratamiento o profilaxis para la diarrea contienen taninos y proantocianidinas en particular (véase, por ejemplo, Yoshida et al., 1993, *Phytochemistry* 32:1033; Yoshida et al., 1992, *Chem. Pharm. Bull.*, 40:1997; Tamaka et al., 1992, *Chem. Pharm. Bull.* 40:2092).

Las proantocianidinas comprenden 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., 1982, J.C.S. Perkin, 1:1217). En la mayoría de las plantas predominan polímeros más grandes de las unidades del flavonoide 3-ol, y se encuentran con pesos moleculares medios por encima de 2.000 daltons, que contienen 6 o más unidades (Newman et al., 1987, Mag. Res. Chem., 25:118).

Los polímeros de proantocianidina se encuentran en una amplia variedad de plantas, en particular aquéllas con un hábito de crecimiento leñoso (por ejemplo, *Croton* spp. y *Calophyllum* spp.). Una serie de especies de árboles de *Croton* diferentes, que incluyen *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, encontradas 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 U.S. nº 5.211.944 describió primero el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble acuosa de *Croton* spp., y el uso de la composición como agente antivírico (véase también Ubillas et al., 1994, Phytomedicine, 1:77). Se demostró que la composición polimérica de proantocianidina presentaba actividad antivírica frente a una variedad de virus, que incluyen virus sincitial respiratorio, de la gripe, parainfluenza y virus del herpes. La patente U.S. nº 5.211.944 también describe el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble acuosa de *Calophyllum inophyllum*, y el uso de esta composición como agente antivírico.

Las composiciones poliméricas de proantocianidina ejemplares útiles en la presente invención se aíslan preferiblemente de una *Croton* spp. o *Calophyllum* spp por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición polimérica de proantocianidina se puede aislar de una *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. por el método descrito en el Ejemplo 2, más adelante, o descrito en la patente U.S. nº 5.211.944 o en Ubillas et al., 1994, Phytomedicine 1: 77-106. La solicitud PCT PCT/US00/02687, publicada como WO 00/47062, describe un método para fabricar una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp.

En una realización preferida, una 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 lecheri* de la familia *Euphorbiaceae*. El crofelemer tiene un peso molecular medio de alrededor de 1900 daltons a aproximadamente 2700 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena de crofelemer oscila de alrededor de 3 a alrededor de 30 unidades, con una longitud de cadena media de alrededor de 8 unidades. La estructura de crofelemer se muestra a continuación.



R = H u OH

n = 3 - 30

en la que el n promedio = 6.

Otro método ilustrativo para aislar crofelemer se puede encontrar en la Publicación de Patente U.S. nº 2005/0019389. La pureza de crofelemer aislado puede variar. Por ejemplo, la pureza de crofelemer puede estar por encima de 70%, por encima de 80%, por encima de 90%, hasta esencialmente 100% de pureza, incluyendo todos los valores entre medias, tales como 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y mayor de 99% de pureza.

También se describe un látex bruto obtenido de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, o un extracto obtenido de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, que no son específicamente composiciones poliméricas

de proantocianidina. Los extractos ejemplares se describen en Persinos et al., 1979, J. Pharma. Sci. 68:124, y Sethi, 1977, Canadian J. Pharm. Sci. 12:7.

5 En una realización preferida, las composiciones usadas en los métodos de la invención no son absorbidas sustancialmente de forma sistémica cuando se administran oralmente, es decir, solo se absorbe 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o menos de 0,5% de la dosis dada.

10 La presente invención engloba composiciones para uso en el tratamiento y/o prevención de inflamación localmente en los intestinos en sujetos que sufren una enfermedad inflamatoria del intestino en animales de sangre caliente, incluyendo hombres y mujeres. Los usos médicos de la invención comprenden generalmente administrar a un sujeto que necesite tratamiento una composición polimérica de proantocianidina según la invención. En una realización preferida, la composición se administra oralmente, y no se absorbe sistémicamente. En otra realización, la composición está protegida entéricamente. En otra realización, la composición se administra rectalmente como un supositorio.

15 La presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición polimérica de proantocianidina aislada de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum*, en la que la composición polimérica de proantocianidina inhibe selectivamente COX-2, para uso en el tratamiento o prevención de la inflamación localmente en los intestinos en un sujeto que sufre una enfermedad inflamatoria del intestino. El tratamiento, es decir, la reducción, de la inflamación de los intestinos se puede medir usando cualquier ensayo conocido en la técnica o disponible para el médico experto para medir la inflamación, incluyendo, pero sin limitarse a, ensayos a base de tejido de biopsia, así como ensayos visuales, por ejemplo colonoscopia. En algunas realizaciones, el nivel de inflamación se ha disminuido en al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o en al menos 100% en comparación con antes del tratamiento.

Las enfermedades inflamatorias del intestino ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

25 En algunas realizaciones, las composición polimérica de proantocianidina de la invención se pueden administrar como terapia adyuvante con otras terapias conocidas para tratar o prevenir cáncer de colon. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden administrar antes, concurrentemente con, o tras cirugía, terapia de radiación, quimioterapia o terapia biológica (la terapia biológica incluye terapia inmunológica con anticuerpos manipulados tales como ERBITUX®, AVASTIN®, o una terapia para reforzar la respuesta inmune frente al cáncer).

En otra realización, la composición reduce localmente el dolor causado por la inflamación local.

30 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 la 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 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 en al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o en al menos 50% comparado con antes del tratamiento. En otras realizaciones, el nivel de dolor o malestar disminuye en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o en al menos 0,5 unidades comparado con antes del tratamiento, o incluso en al menos 1 unidad, 1,5 unidades, o 2 unidades.

40 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 al día. Las composiciones poliméricas de proantocianidina de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral. En algunas realizaciones, sin embargo, las composiciones se pueden administrar rectalmente, ya sea como un supositorio o como un enema.

45 En algunas realizaciones preferidas de la presente invención, la composición polimérica de proantocianidina es crofelemer (CAS 148465-45-6). En otros aspectos preferidos, crofelemer se administra por vía oral. En aún otras realizaciones preferidas, la composición se formula para proteger 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 protegido de manera entérica. En otra realización, la composición de la invención se formula como una formulación de liberación controlada.

50 Cuando se usan según las formulaciones de la presente invención, los intervalos de dosificación eficaces de las formulaciones farmacéuticas de la composición polimérica de proantocianidina para administración oral están en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg por día, preferiblemente alrededor de 0,1 a alrededor de 40 mg/kg por día, opcionalmente 0,1 a 25 mg/kg por día, y también opcionalmente 0,1 a 10 mg/kg por día. Se debería apreciar que la dosis apropiada dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad inflamatoria del intestino o del dolor. Se ha encontrado que los sujetos humanos pueden tolerar al menos hasta 2 gramos de la composición polimérica de proantocianidina por día (25-30 mg/kg/día) durante hasta 2 días. Se cree que se pueden exceder dosis de 40 mg/kg por día, opcionalmente hasta 100 mg/kg por día, si tales dosificaciones son necesarias.

En algunas realizaciones preferidas, crofelemer se administra por vía oral en una forma protegida de manera

entérica (recubrimiento entérico) en una cantidad total de no menor que alrededor de 50 mg/día. Como se usa en la presente memoria, alrededor de significa dentro del margen de error. En realizaciones específicas, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral en una cantidad de alrededor de 50 mg/día a 4000 mg/día. En otras realizaciones específicas, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral en una cantidad desde

5 alrededor de 100 mg/día a 2000 mg/día. En otra realización, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un sujeto en una cantidad total de no menor que alrededor de 500 mg/día. En realizaciones específicas, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un sujeto en una cantidad desde alrededor de 250 mg/día a alrededor de 2000 mg/día. En otras realizaciones, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un sujeto a no menos de alrededor de 1750 mg/día, alrededor de 1700 mg/día, alrededor de 1650 mg/día,

10 alrededor de 1600 mg/día, alrededor de 1550 mg/día, alrededor de 1500 mg/día, alrededor de 1450 mg/día, alrededor de 1400 mg/día, alrededor de 1350 mg/día, alrededor de 1300 mg/día, alrededor de 1250 mg/día, 1200 mg/día, alrededor de 1150 mg/día, alrededor de 1100 mg/día, alrededor de 1050 mg/día, alrededor de 1000 mg/día, alrededor de 950 mg/día, alrededor de 900 mg/día, alrededor de 850 mg/día, alrededor de 800 mg/día, alrededor de 750 mg/día, alrededor de 700 mg/día, 650 mg/día, alrededor de 600 mg/día, alrededor de 550 mg/día, alrededor de 500 mg/día, alrededor de 450 mg/día, alrededor de 400 mg/día, alrededor de 350 mg/día, alrededor de 300 mg/día, o alrededor de 250 mg/día de crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral. En todavía otra realización, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un sujeto en una cantidad de alrededor de 500 mg/día a 1000 mg/día. En otras realizaciones, el crofelemer con cubierta entérica se administra por vía oral a un sujeto en una cantidad desde alrededor de 250 mg/día a alrededor de 2000 mg/día, desde alrededor de 250 mg/día a alrededor de 1000 mg/día, desde alrededor de 250 mg/día a alrededor de 750 mg/día, desde alrededor de 250 mg/día a alrededor de 500 mg/día, desde alrededor de 350 mg/día a alrededor de 650 mg/día, o desde alrededor de 500 mg/día a alrededor de 750 mg/día. En otras realizaciones particulares, la dosis total del crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral a un sujeto no es menor que alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg,

25 alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 205 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 215 mg,

30 alrededor de 220 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 230 mg, alrededor de 235 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 245 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 255 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 265 mg, alrededor de 270 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 285 mg, alrededor de 290 mg, alrededor de 295 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 305 mg, alrededor de 310 mg, alrededor de 315 mg, alrededor de 320 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 330 mg, alrededor de 335 mg, alrededor de 340 mg,

35 alrededor de 345 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 355 mg, alrededor de 360 mg, alrededor de 365 mg, alrededor de 370 mg, alrededor de 375 mg, alrededor de 380 mg, alrededor de 385 mg, alrededor de 390 mg, alrededor de 395 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 405 mg, alrededor de 410 mg, alrededor de 415 mg, alrededor de 420 mg, alrededor de 425 mg, alrededor de 430 mg, alrededor de 435 mg, alrededor de 440 mg, alrededor de 445 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 455 mg, alrededor de 460 mg, alrededor de 465 mg,

40 alrededor de 470 mg, alrededor de 475 mg, alrededor de 480 mg, alrededor de 485 mg, alrededor de 490 mg, alrededor de 495 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 505 mg, alrededor de 510 mg, alrededor de 515 mg, alrededor de 520 mg, alrededor de 525 mg, alrededor de 530 mg, alrededor de 535 mg, alrededor de 540 mg, alrededor de 545 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 555 mg, alrededor de 560 mg, alrededor de 565 mg, alrededor de 570 mg, alrededor de 575 mg, alrededor de 580 mg, alrededor de 585 mg, alrededor de 590 mg,

45 alrededor de 595 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 605 mg, alrededor de 610 mg, alrededor de 615 mg, alrededor de 620 mg, alrededor de 625 mg, alrededor de 630 mg, alrededor de 635 mg, alrededor de 640 mg, alrededor de 645 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 655 mg, alrededor de 660 mg, alrededor de 665 mg, alrededor de 670 mg, alrededor de 675 mg, alrededor de 680 mg, alrededor de 685 mg, alrededor de 690 mg, alrededor de 695 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 705 mg, alrededor de 710 mg, alrededor de 715 mg,

50 alrededor de 720 mg, alrededor de 725 mg, alrededor de 730 mg, alrededor de 735 mg, alrededor de 740 mg, alrededor de 745 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 755 mg, alrededor de 760 mg, alrededor de 765 mg, alrededor de 770 mg, alrededor de 775 mg, alrededor de 780 mg, alrededor de 785 mg, alrededor de 790 mg, alrededor de 795 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 805 mg, alrededor de 810 mg, alrededor de 815 mg, alrededor de 820 mg, alrededor de 825 mg, alrededor de 830 mg, alrededor de 835 mg, alrededor de 840 mg,

55 alrededor de 845 mg, alrededor de 850 mg, alrededor de 855 mg, alrededor de 860 mg, alrededor de 865 mg, alrededor de 870 mg, alrededor de 875 mg, alrededor de 880 mg, alrededor de 885 mg, alrededor de 890 mg, alrededor de 895 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 905 mg, alrededor de 910 mg, alrededor de 915 mg, alrededor de 920 mg, alrededor de 925 mg, alrededor de 930 mg, alrededor de 935 mg, alrededor de 940 mg, alrededor de 945 mg, alrededor de 950 mg, alrededor de 955 mg, alrededor de 960 mg, alrededor de 965 mg,

60 alrededor de 970 mg, alrededor de 975 mg, alrededor de 980 mg, alrededor de 985 mg, alrededor de 990 mg, alrededor de 995 mg, o no menor que alrededor de 1000 mg, una vez, dos veces o tres veces por día.

En otras realizaciones de la invención, la composición polimérica de proantocianidina se da preferiblemente a una dosificación que es bioequivalente a crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral a una dosis de alrededor de 50 mg por día a alrededor de 4000 mg/día, o cualquiera de las dosis enunciadas anteriormente. En una

65 realización, la bioequivalencia es una dosis suficiente de una composición de la invención para producir un efecto

terapéutico similar como se observa con otra composición a una dosificación particular, por ejemplo crofelemer con cubierta entérica a una dosificación de alrededor de 50 mg por día a alrededor de 4000 mg por día. En otra realización, la bioequivalencia es como se define por, o es como se determina según métodos aprobados por, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América.

5 En una realización preferida, crofelemer se recubre de manera entérica para protegerlo 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, crofelemer está en forma de comprimido. En aún otra realización específica, el comprimido se recubre de manera entérica, por ejemplo EUDRAGIT®. En una realización preferida, crofelemer se formula como una perla o gránulo con cubierta entérica en
10 una carcasa de cápsula con cubierta entérica. En otra realización, crofelemer se formula en una composición de liberación retardada, por ejemplo Merck GEM, Alza OROS, (la liberación se retrasa principalmente hasta después de que la formulación sale del estómago y entra en el intestino).

En algunas realizaciones, la composición se formula con un compuesto o compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene la composición se administra concurrente con, o posterior a, o después de la administración de una composición farmacéutica que neutraliza el ácido del estómago. Los compuestos, tales como antiácidos, que son útiles para neutralizar el ácido del estómago incluyen, pero no se limitan a, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrito 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 bien conocidos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, antiácidos (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 la 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 una realización particular en la que crofelemer no tiene cubierta entérica, crofelemer se formula con uno o más compuestos que son capaces de reducir la secreción del ácido del estómago y/o son capaces de reducir la acidez del fluido estomacal. Preferiblemente, la dosificación de crofelemer que se administra en esta formulación es una dosificación que es bioequivalente a crofelemer con cubierta entérica administrado por vía oral a una dosificación de alrededor de 50 mg por día a alrededor de 4000 mg por día. En una realización ejemplar, crofelemer se formula en una composición de liberación controlada (liberación retrasada), tal como 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 otras realizaciones, las composiciones de la invención se pueden administrar junto con agentes analgésicos o antiinflamatorios, si es necesario. 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.

40 La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas de la composición polimérica de proantocianidina de la invención que comprenden la composición junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una dosis que es terapéuticamente eficaz en el tratamiento de inflamación, dolor, o una enfermedad inflamatoria del intestino. 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) prensada en un comprimido, opcionalmente con un lubricante, tal como pero no limitado a estearato de magnesio, se recubre entéricamente. 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 activas para prevenir la secreción del ácido del estómago. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende una composición polimérica de proantocianidina preparada a partir de una *Croton* spp, cuya dosis es una dosis bioequivalente de crofelemer protegido de manera entérica administrado por vía oral de 50 mg por día, preferiblemente 500 mg/día. En una realización preferida, la composición polimérica de proantocianidina de la presente invención es crofelemer (CAS 148465-45-6).

Las composiciones 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, peletes, píldoras,

microcomprimidos, comprimidos prensados 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, tal como Merck GEM, Alza OROS, matriz de cera.

La formulación farmacéutica también puede incluir cualquier tipo de excipientes, aditivos o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, pero no como limitación, se pueden añadir a la molécula inhibidora 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, para aumentar el volumen de la composición. También, se pueden añadir a la formulación aglutinantes, tales como, pero no limitados a, almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de almidón, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras, para aumentar sus cualidades cohesivas. Adicionalmente, se pueden añadir a la formulación 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. También, se pueden añadir antiapelmazantes, tales como, pero no limitados a, dióxido de silicio coloidal o talco para mejorar las características 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 ejemplo, 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.

En un aspecto de esta realización, crofelemer se formula para administración oral. En otros aspectos, la forma farmacéutica se formula para proteger la composición, por ejemplo 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 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 comprimidos prensados 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 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 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 directamente compresible 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.

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, pero no limitado a, estearato de magnesio. Preferiblemente, una formulación de composición polimérica de proantocianidina directamente comprimida se formula 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).

En una realización más preferida, una composición de la invención se recubre de manera entérica. Los recubrimientos entéricos son esos recubrimientos que permanecen intactos en el estómago, pero que se 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 dissociada. A niveles de pH superiores, tal como en el entorno del intestino, el 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 del paso al intestino delgado.

5 Los polímeros que son útiles para la preparación de recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, goma 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 "EUDRAGITR L 30D", "EUDRAGIT® RL 30D", "EUDRAGIT® RS 30D", "EUDRAGIT® L 100-55", y "EUDRAGIT® L 30D-55". En una
10 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".

15 La disgregación del recubrimiento entérico tiene lugar por hidrólisis por las enzimas intestinales o por emulsiónamiento y dispersión por sales biliares, dependiendo del tipo de recubrimiento usado. Por ejemplo, las esterases 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 carnaúba en
20 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 grosor del recubrimiento y de la relación de fibras vegetales a cera.

25 La aplicación del recubrimiento entérico a la composición polimérica de proantocianidina 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
30 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.

40 En realizaciones preferidas, una composición farmacéutica de la composición polimérica de proantocianidina se proporciona como perlas con cubierta entérica en cápsulas de gelatina de carcasa dura. En una realización preferida, las perlas de polímero de proantocianidina se preparan 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
45 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 "EUDRAGIT™ L 30D" o "EUDRAGIT™ 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 (Tween™ 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.

55 En una formulación preferida, la composición final de perlas de composición polimérica de proantocianidina 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 "EUDRAGIT™ 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.

60 Una formulación preferida de las perlas de composición polimérica de proantocianidina que no contienen las pepitas

diminutas es 78% p/p de composición polimérica de proantocianidina directamente compresible (por ejemplo, aislada por el método descrito en los Ejemplos), 0,76% p/p de Opadry Clear, 19% p/p de “EUDRAGIT™ 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.

- 5 Otra formulación preferida contiene 54,58% p/p de perlas de composición polimérica de proantocianidina (sin pepitas diminutas y hechas de una composición de crofelemer directamente compresible), 1,78% p/p de Opadry Clear, 39% p/p de “EUDRAGIT™ L 30D-55”, 3,9% de citrato de trietilo, y 0,74% p/p de monoestearato de glicerilo.

- 10 En otra realización, la composición farmacéutica que comprende la composición polimérica de proantocianidina de la invención se formula como gránulos con cubierta entérica o polvo (microesferas con un diámetro de 300-500 μ) proporcionado en cápsulas de gelatina de carcasa dura o suspendido 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 bien conocidas en la técnica, tales como el método descrito en el Ejemplo 1 C, más adelante.

- 15 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 LODIGE™”, el mezclador/granulador “LITTLEFORD LODIGE™” MGT, y el mezclador/granulador “GRAL™”. 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 más grandes. 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 arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, Veegum y arabogalactano de alerce, polietilenglicol y ceras. Los agentes de granulación se pueden añadir en concentraciones que oscilan de 1 a 30% de la masa de las partículas o gránulos.

- 20 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 para 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 polimérica de proantocianidina, 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.

- 30 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 las 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 ejemplo, tragacanto, goma xantana, guar, arábica, panwar, ghatti, etc.) y derivados de celulosa (por ejemplo, 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™.

- 40 La composición polimérica de proantocianidina también se puede formular como comprimidos con cubierta entérica. En una realización preferida, una composición polimérica de proantocianidina se formula con cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable (tales como los enumerados anteriormente) por los métodos descritos anteriormente para preparar los gránulos. Después, los gránulos se comprimen 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 en seco, 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 a la formulación de comprimidos disgregantes tales como los descritos anteriormente, y lubricantes tales como los descritos anteriormente. Una formulación de comprimidos preferida contiene 250 mg de composición polimérica de proantocianidina, 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 bien conocido en la técnica.

En una realización preferida, una composición polimérica de proantocianidina directamente compresible se fabrica en gránulos por reducción de tamaño (por ejemplo, como se describió anteriormente) y se mezcla con un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio. Después, los gránulos lubricados se comprimen en comprimidos usando cualquier método bien 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 polimérica de proantocianidina 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, una composición polimérica de proantocianidina directamente compresible se formula en comprimidos nucleares de 125 mg, 250 mg o 500 mg que contienen 99,6% p/p de composición polimérica de proantocianidina 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 polimérica de proantocianidina directamente compresible, 0,4% de estearato de magnesio, 6,5% de “EUDRAGIT™ 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, peletes, píldoras y microperlas se pueden recubrir usando un procedimiento de lecho fluidizado. Este procedimiento usa equipo de lecho fluidizado, tal como el suministrado por “GLATT™”, “AEROMATIC™”, “WURSTER™”, u otros, por el que los núcleos de la composición se hacen girar en una vasija cilíndrica cerrada mediante una corriente de aire, introducidos desde abajo, y el recubrimiento entérico se forma 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 (“MANESTY™”). Por este procedimiento, los comprimidos o las cápsulas se ponen en una bandeja de recubrimiento cilíndrico giratoria con una camisa perforada, y se instalan unidades de pulverización en la bandeja, y el aire seco se hace pasar a través de los comprimidos o las cápsulas que rotan. También se puede usar cualquier otro tipo de bandeja de recubrimiento, tal como la bandeja “COMPU-LAB™”, procedimiento de inmersión “GLATT™ immersion sword” Hi-coates, el Dricoater “DRIAM™”, equipo “STEINBERG™”, equipo “PELLEGRINI™”, o equipo “WALTHER™”.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también se pueden usar para tratar animales no humanos, en particular 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 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 el pienso de los animales.

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., 1999, incluyendo los suplementos desde el principio hasta el fin de 2001); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, incluyendo los suplementos desde el principio hasta el fin de 2001); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, tercera edición (Sambrook and Russel, 2001); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); The Immunoassay Handbook (D. Wild, ed., Stockton Press NY, 1994); Bioconjugate Techniques (Greg T. Hermanson, ed., Academic Press, 1996); Methods of Immunological Analysis (R. Masseyeff, W. H. Albert, and N. A. Staines, eds., Weinheim: VCH Verlags gesellschaft mbH, 1993), Harlow and Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999; y Beaucage et al. eds., Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2000).

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 ejemplo, por la adición o supresión de un grupo hidroxilo, metilo, etilo, carboxilo, amino, esterificación, alquilación o fosforilación, inmovilización o adición de un polímero.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término “polímero” se refiere a compuestos que comprenden tres o más unidades monoméricas que pueden ser iguales 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.

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

15 Como se usa en la presente memoria, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la prevención, reducción, mejora o eliminación de inflamación o dolor localmente en el intestino, o a la prevención, reducción, mejora o eliminación adicional de un síntoma adicional de una enfermedad inflamatoria del intestino.

20 La expresión “prevención, reducción, mejora o eliminación de inflamación o dolor o un síntoma de la enfermedad inflamatoria del intestino”, en el contexto de la presente descripción, se refiere a al menos uno de los siguientes: prevención de inflamación o dolor de la enfermedad inflamatoria del intestino antes de que tenga lugar, por ejemplo en pacientes que padecieron en el pasado inflamación o dolor de la enfermedad inflamatoria del intestino pero que están ahora en un período de remisión; eliminación de inflamación o dolor de la enfermedad inflamatoria del intestino establecida; reducción de un síntoma indeseado adicional de la enfermedad según se manifiesta por una disminución de la gravedad de una afección existente; eliminación o reducción de una o más medicaciones usadas en el tratamiento del sujeto. Cualquier cantidad de reducción en la gravedad de un síntoma, incluso si alguno de los síntomas permanece en un nivel más aceptable, más bajo (“manejo”), está englobada por el término definido en la presente memoria.

25 Puesto que la inflamación de los intestinos y enfermedades inflamatorias del intestino va acompañada a menudo de otros síntomas, 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 adicional de al menos uno de estos otros síntomas también está englobada por la expresión “prevención, reducción, mejora, manejo o eliminación de inflamación, dolor o de un síntoma de la enfermedad inflamatoria del intestino”.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para dar como resultado el tratamiento de inflamación, dolor de una enfermedad inflamatoria del intestino, para evitar el avance de inflamación, dolor de una enfermedad inflamatoria del intestino, causar regresión de inflamación, dolor de una enfermedad inflamatoria del intestino, o aumentar o mejorar el efecto o los efectos terapéuticos de otro agente terapéutico administrado para tratar o prevenir la inflamación, dolor de una enfermedad inflamatoria del intestino.

40 La siguiente serie de Ejemplos se presenta para fines de ilustración y en ningún modo de limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: PREPARACIÓN DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

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

IA. PERLAS CON CUBIERTA ENTÉRICA ENCAPSULADAS

50 A continuación se proporcionan descripciones detalladas de la fórmula del lote y métodos usados para preparar la formulación de perlas de la composición polimérica de proantocianidina 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 polimérica de proantocianidina. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE que contienen dieciséis (16) cápsulas de 250 mg cada una. La formulación para perlas de composición polimérica de proantocianidina con cubierta entérica contenía 17,3% (p/p) de pepitas diminutas (esferas de azúcar de malla 40/60, Paulaur, lote #60084060), 64,5% de composición polimérica de proantocianidina 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 que se estratifica y que contiene la composición polimérica de proantocianidina se preparó añadiendo hidroxipropilmetilcelulosa y la composición polimérica de proantocianidina a agua purificada (USP) y mezclando hasta que se disolvió. Las pepitas diminutas se cargaron 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 diana de 30-35°C. Una vez que se ha completado la estratificación del polímero de proantocianidina, se aplicó una capa de sellado usando Opadry Clear (preparando por mezclamiento el Opadry Clear con agua purificada, USP) con una temperatura de lecho diana de 30-35°C. Después de que se aplicara la capa de sellado, se descargaron los peletes y se tamizaron a través de tamices de 1000 μ y 425 μ , y las esferas estratificadas mayores que 425 μ y menores que 1000 μ se cargaron de nuevo en el procesador de lecho fluidizado. Mientras tanto, la disolución de recubrimiento entérico se preparó 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". La disolución de recubrimiento entérico resultante se pulverizó después 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 se estratificó sobre las perlas. Basándose en los resultados del ensayo de HPLC que indica que la composición polimérica de proantocianidina estaba presente 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 forrada de inducción de calor.

TABLA 1: FÓRMULA DEL LOTE

| Producto: | | Perlas con cubierta entérica de polímero de proantocianidina | |
|--|-------------------------|--|--|
| Tamaño del lote: 578,0 g | | | |
| Materia prima | Cantidad usada por lote | | |
| Esferas diminutas de azúcar, NF (40/60) | 100,0 g | | |
| Composición de polímero de proantocianidina | 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 (eliminada durante el procesamiento) | 1284,8 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 polimérica de proantocianidina, 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 0,34% de monoestearato de glicerilo.

En primer lugar se aplicó a las perlas 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 bares). Después de que se aplicara la capa de sellado, se descargaron las perlas y se tamizaron para perlas mayores que 425 μ y menores que 1000 μ . Las perlas de tamaño apropiado se volvieron a cargar después en los procedimientos de lecho fluidizado para recubrimiento entérico. Por cada 1000 gramos de perlas de composición polimérica de proantocianidina, 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 agitando suavemente de la suspensión de "EUDRAGIT™ L 30D-55" de manera continua y, en un envase

distinto, suspendiendo y homogeneizando el citrato de trietilo y talco en agua purificada. La mezcla de citrato de trietilo/talco se añadió después a la suspensión de "EUDRAGIT™ L 30D-55", y la dispersión de recubrimiento resultante se agitó durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación. Después, las perlas se recubrieron 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 $2,5 \times 10^2$ kPa (2,5 bares). Después, las perlas con cubierta entérica resultantes se cargaron 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 polimérica de proantocianidina 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 polimérica de proantocianidina se preparan mezclando el polvo a alto cizallamiento de la composición polimérica de proantocianidina e hidroxipropilmetilcelulosa en un mezclador/granulador de alta velocidad. Los gránulos de composición polimérica de proantocianidina se preparan pulverizando 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 polimérica de proantocianidina, 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 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 partículas de composición polimérica de proantocianidina 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 polimérica de proantocianidina 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 hasta homogeneidad mediante ultrasonidos, calentando la disolución hasta 40°C y agitando durante tres horas; y después añadiendo las partículas de polvo o gránulos de composición polimérica de proantocianidina con cubierta entérica a la disolución homogénea.

1D. COMPRIMIDOS PENSADOS CON CUBIERTA ENTÉRICA

A continuación se describe un método para formular la composición polimérica de proantocianidina con un diluyente como comprimidos con cubierta entérica. Para cada comprimido de 350 mg, se granulan 250 mg de composición polimérica de proantocianidina 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 mezclamiento, se añaden 1,75 mg de estearato de magnesio, y la mezcla se amasa durante unos 4 a 5 minutos adicionales. Los gránulos resultantes se comprimen en una prensa para comprimidos rotatoria usando punzones 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 un revestidor de bandeja perforada (por ejemplo, el sistema "ACCELA-COTA™") y se hacen girar a 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 de la bandeja de 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 la bandeja se hace girar a 15 rpm con una temperatura de aire de entrada de 60°C, y luego, después de apagar el calor, los comprimidos se hacen girar a 15 rpm hasta que los comprimidos se han enfriado a temperatura ambiente.

1E. COMPRIMIDOS PENSADOS DIRECTAMENTE CON CUBIERTA ENTÉRICA

Se llevó a cabo como se describe a continuación un método para formular la composición polimérica de proantocianidina sin diluyente como comprimidos con cubierta entérica. La composición polimérica de proantocianidina directamente compresible se produjo según el método descrito en el Ejemplo 1F, más adelante. Se prepararon comprimidos de 125 mg mezclando 99,6% p/p de composición polimérica de proantocianidina 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 punzones cóncavos estándar

ES 2 616 012 T3

redondos de 0,63 cm (1/4 de pulgada) de diámetro hasta una dureza del comprimido de 39-98 N (4-10 Kp).

Los comprimidos nucleares se ensayaron 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 ± 7 mg, un grosor medio (n = 10) de 3,9 a 4,1 mm, y un tiempo de disgregación (n = 6) no mayor que 20 minutos.

- 5 La dispersión de recubrimiento se preparó mezclando, por 100 gramos de comprimidos, 22,22 gramos de una suspensión al 30% p/p de "EUDRAGIT™ L 30D-55", manteniendo 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. La dispersión de recubrimiento se agitó de manera continua para evitar la sedimentación.

- 10 Los comprimidos (en lotes de 100.000) se recubrieron con la dispersión de recubrimiento en una bandeja Compu-Lab de 61 cm (24 pulgadas)/30 l. Los comprimidos se agitaron en la bandeja a una velocidad de 3-5 rpm y se calentaron previamente a una temperatura de 35°C a 40°C. Después, los comprimidos se recubrieron con la dispersión de recubrimiento entérico hasta 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 de la bandeja de 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. Los comprimidos se curaron después durante 30 minutos en la bandeja con una temperatura de entrada de 45°C a 50°C y una velocidad de la bandeja de 3 a 5 rpm. Finalmente, los comprimidos se dejaron enfriar hasta la temperatura ambiente en la bandeja a una velocidad de la bandeja de 3 a 5 rpm. Se cargaron después cuatro de los comprimidos de 125 mg en una cápsula de gelatina de color naranja Suecia opaca, de tamaño cero.

- 20 en Los comprimidos de composición polimérica de proantocianidina con cubierta entérica se ensayaron en busca de 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 después de seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente, así como en condiciones de temperatura y humedad aceleradas. Finalmente, los comprimidos nucleares se ensayaron 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 ± 7 mg, un grosor medio (n = 10) de 3,9 a 4,1 mm, y un tiempo de disgregación (n = 6) no mayor que 20 minutos.

1F. COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE PRENSADOS CON CUBIERTA ENTÉRICA

- 30 La formulación de la composición polimérica de proantocianidina se llevó a cabo como se describe más adelante, sin un diluyente, como comprimidos con cubierta entérica. La composición polimérica de proantocianidina directamente compresible se aisló como se describe en el Ejemplo 2, más adelante. Se prepararon los comprimidos nucleares moliendo 250 mg de composición polimérica de proantocianidina 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 cúbicos) de Patterson Kelley. Después se añadió 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. La mezcla después se comprimó en comprimidos de 251 mg (que contenían 250 mg de composición polimérica de proantocianidina) en una prensa para comprimidos rotatoria hasta una dureza de los comprimidos de 78-147 N (8-15 Kp) y friabilidad menor que 0,5%.

- 40 La dispersión de recubrimiento se preparó 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 dado por 115 gramos de comprimidos recubiertos). La dispersión de pigmento se preparó añadiendo de manera secuencial con agitación constante en un segundo envase 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 White Dispersion (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 pulverizar. La agitación también se mantuvo durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación.

- 50 Los comprimidos se recubrieron en lotes de 50.000 en una bandeja Compu-Lab de 61 cm (24 pulgadas)/30 l con los siguientes ajustes: presión de aire de atomización de 69-138 kPa (10-20 psi); temperatura de aire de entrada de la bandeja 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 pantallas/boquillas 4/2. Después de añadir los comprimidos a la bandeja, la bandeja se agitó a una velocidad de 3 a 5 rpm y se calentó a 40°C. Los comprimidos se pulverizaron después hasta una ganancia de peso de 11 a 13% con los siguientes parámetros: temperatura de escape diana 27°-33°C (que se tiene que conseguir en diez minutos de pulverización); velocidad de la bandeja de 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, el calor se apagó y la bandeja se agitó a 3-5 rpm hasta que los comprimidos se enfriaron por debajo de 30°C.

Los comprimidos se encapsularon en cápsulas de gelatina DB de color naranja Suecia opaca 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 hasta una ganancia de peso de 8 a 10%.

5 EJEMPLO 2: AISLAMIENTO DE COMPOSICIÓN POLIMÉRICA DE PROANTOCIANIDINA DIRECTAMENTE COMPRESIBLE

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

10 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. El sobrenadante rojo se bombeó en un tanque de retención, y el residuo se desechó. El sobrenadante se extrajo entonces con 200 litros de n-butanol mezclando durante diez minutos y permitiendo después que se separan las fases. La fase de n-butanol se desechó, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 200 litros de n-butanol cada vez. Después de la extracción, la fase acuosa se concentró por ultrafiltración usando una membrana de corte de 1 kD (una membrana de celulosa de baja unión a proteínas) y después el retenido se secó en un secador de bandejas a alrededor de 37°C (\pm 2°C).

15 Para purificación por cromatografía en 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 20 375 litros de acetona al 30%. En este punto, se desconectaron las dos columnas, y la composición polimérica de proantocianidina se eluyó de la columna LH-20 con 250 litros de acetona al 45% en litros. Las fracciones se recogieron en frascos de 10 litros y se monitorizaron con un detector UV a 460 nm. Las fracciones que contenían material con absorbancia detectable a 460 nm se reunieron y se concentraron por ultrafiltración usando una membrana de corte de 1 kD (una membrana de celulosa de baja unión a proteínas). El retenido se secó usando un evaporador rotatorio en un baño de agua a alrededor de 37°C (\pm 2°C).

25 La composición polimérica de proantocianidina se ensayó en busca de la compresibilidad directa. Porciones de 250 mg de la composición polimérica de proantocianidina, en ausencia de cualesquiera aglutinantes o excipientes, se pusieron en una máquina para comprimidos, y después se prensaron en comprimidos de grosores variables (es decir, cuanto mayor es la presión en la composición para conformarla en un comprimido, más delgado es 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 PRODUCTO FARMACÉUTICO

3A. PRODUCTO FARMACÉUTICO

35 El producto farmacéutico, 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 o 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.

40 3B. COMPONENTES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO

El crofelemer es suministrado por Napo Pharmaceuticals, Inc., y es fabricado bajo las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (cGMP). 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 producto farmacéutico, 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 requisitos del Formulario Nacional (NF) actual para gelatina bajo cGMP.

55 3C. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

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 colocan 1, 2 o 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 producto farmacéutico

| Ingrediente | Grado | Fin | Composición cuantitativa | 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 |

10 Tabla 3: Composición de comprimidos de 125 mg con cubierta entérica de producto farmacéutico

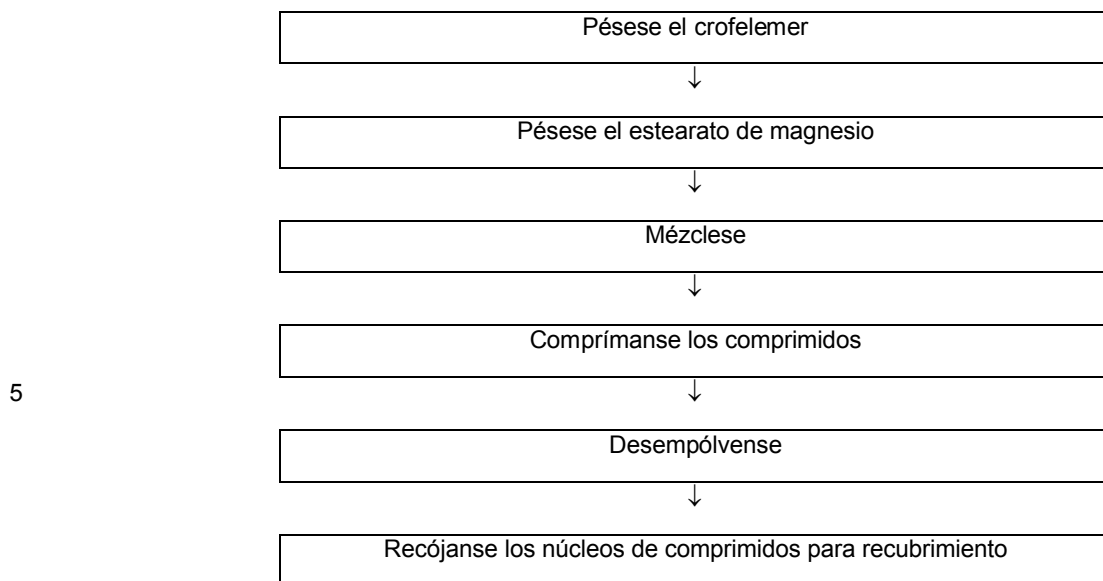
| Ingrediente | Grado | Fin | Composición cuantitativa | mg/dosis unitaria teóricos |
|---|-----------|------------------|--------------------------|------------------------------|
| Comprimido de crofelemer | cGMP | Principio activo | 90,0% | 125,13 mg |
| Eudragit L-30 D55 | 27 USP/NF | Recubrimiento | 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 elimina durante el procedimiento. | | | | |

3D. MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

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. La mezcla se comprime directamente en una prensa para comprimidos rotatoria, usando punzones 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 experimento de fabricación, se realizan experimentos 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 diana. Además, se miden la friabilidad y la disgregación. Durante el experimento de fabricación, se toman muestras del núcleo del comprimido a intervalos periódicos para asegurar que los comprimidos continúan satisfaciendo el peso, grosor y dureza del comprimido diana. Se toman núcleos de comprimidos representativos durante el comienzo, la mitad y el final del experimento de producción para ensayo adicional de dureza, grosor, peso, friabilidad y disgregación. El peso del núcleo de comprimido medio debe estar dentro de $\pm 5\%$ del peso del núcleo del comprimido diana. 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%. A continuación se presenta un esquema del procedimiento de fabricación del núcleo del comprimido.

Esquema de procedimiento de fabricación de núcleo de comprimido



II. RECUBRIMIENTO DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO

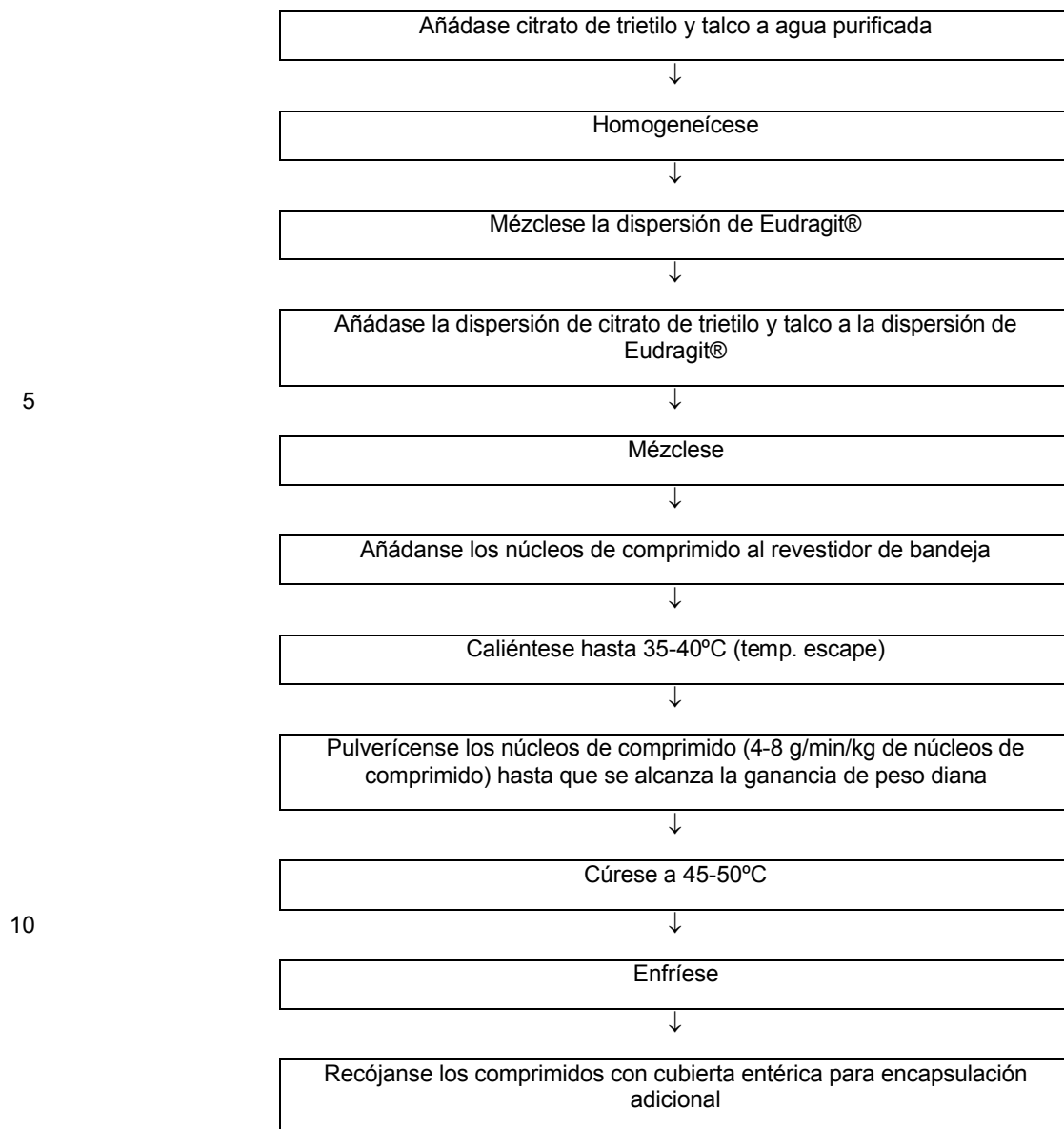
10 La cantidad de Eudragit®, citrato de trietilo, talco y agua purificada se calcula y se manipula basándose en una ganancia de peso del núcleo del comprimido nominal de 10%. Se carga agua purificada en un envase adecuado provisto de mezclador de alto cizallamiento. El citrato de trietilo y el talco se añaden al envase y se mezclan hasta que se homogeneiza. En un envase distinto provisto de agitador de paletas, se carga y se mezcla la dispersión de Eudragit®. La dispersión de citrato de trietilo y talco se añade a la dispersión de Eudragit® y se agita de manera continua durante todo el procedimiento de pulverización. Los parámetros de la máquina del revestidor de bandeja se

15 ajustan según sea apropiado y los conductos se cargan con la dispersión de recubrimiento. Los núcleos de comprimido se cargan en una bandeja de recubrimiento y se calientan a 35 a 40°C mientras se agita la bandeja 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 diana. Con posterioridad, los núcleos de comprimido se pulverizan y se comprueba periódicamente el peso hasta que se satisface la ganancia de peso diana. La velocidad de pulverización diana (4 a 8

20 g/min/kg de núcleos de comprimido), la temperatura de escape diana (35 a 40°C) y la temperatura de entrada se monitorizan a intervalos frecuentes. Los comprimidos se curan durante 30 minutos a 45 a 50°C, y después se enfrían. 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 diana.

25 Se determina El peso de comprimidos con cubierta entérica, las muestras de comprimido con cubierta entérica y la cantidad teórica de comprimidos con cubierta entérica, y se calcula el rendimiento medible en porcentaje. El rendimiento medible en porcentaje no debe ser menor que 95% y no mayor que 103%. A continuación se ilustra el procedimiento de recubrimiento por pulverización del núcleo de comprimido.

Esquema de procedimiento de recubrimiento por pulverización de núcleo de comprimido



III. FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA CON ENCAPSULACIÓN ADICIONAL

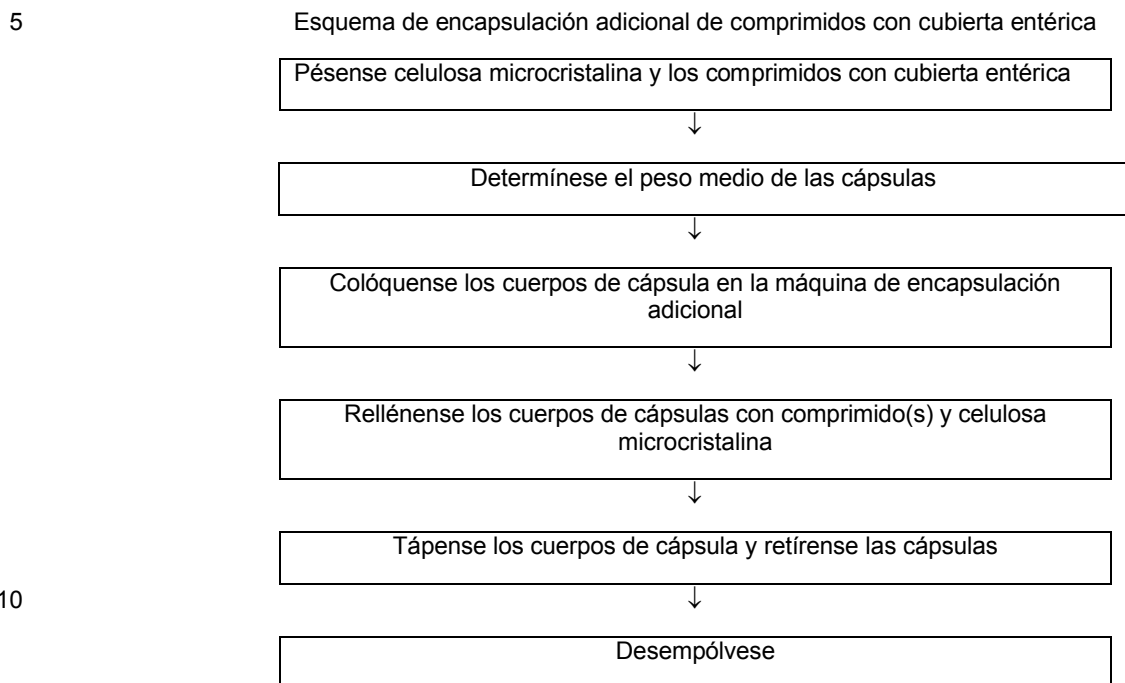
15 Los comprimidos con cubierta entérica y celulosa microcristalina se manipulan por separado para la encapsulación adicional de cada concentración de la cápsula. La cantidad de celulosa microcristalina que se tiene que encapsular se calcula para conseguir un peso de la cápsula de 600 a 800 mg nominal, 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 de cambio de tamaño 00 y ajustada para suministrar la cantidad apropiada de comprimidos y celulosa microcristalina. Se llevan a cabo experimentos de producción previa a fin de ajustar el peso de relleno de la bandeja, el número de vueltas en la compactadora, y el número de veces compactada a fin satisfacer el peso de la cápsula total diana (carcasa de la cápsula más comprimidos y celulosa microcristalina). Cada bandeja se prepara colocando los cuerpos de las cápsulas en la bandeja de las cápsulas. Cada cuerpo de las cápsulas se rellena con la cantidad fijada como diana de comprimidos y celulosa microcristalina para conseguir el relleno final buscado. 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 diana. El procedimiento se repite 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,

20

25

30

cápsulas de muestra, cápsulas dañadas y desecho de sustancia farmacéutica se concilia 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%. A continuación se presenta un esquema de la encapsulación adicional de los comprimidos con cubierta entérica.



EJEMPLO 4: INVESTIGACIÓN DE MECANISMO DE ACCIÓN DE CROFELEMER

15 Para investigar adicionalmente el mecanismo de acción de crofelemer, se evaluó crofelemer a 10 y 100 µg/ml en un panel seleccionado de ensayos de liberación de citocinas celulares (IL-1α; liberación de PGE2 inducida por TNF-α e inducida por IL-1; IFN-γ; IL-2, IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL10 y TNF-α) y ensayos moleculares (ensayos de enzimas COX-1 y COX-2, y ensayos de unión a glucocorticoide, a serotonina 5HT3, δ-opioide, κ-opioide, µ-opioide, y al receptor de opioide no selectivo. Crofelemer también se evaluó en ensayos de citotoxicidad que corresponden a los ensayos de liberación de citocinas inducida por ConA y por LPS, así como aquellos que corresponden a los ensayos de liberación de PGE inducida por TNF-α e IL-1.

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

25 Adicionalmente, crofelemer mostró una inhibición significativa (> 50%) en los ensayos de liberación de citocinas IFN-γ; IL2, IL-4; IL-6; IL-8; IL-10 y TNF-α, así como en los ensayos de liberación de PGE2 inducida por TNF-α e inducida por IL-1 a 10 y 100 µg/ml (es decir, todos los ensayos de liberación de citocinas con la excepción de IL-5). Crofelemer también presentó actividad citotóxica significativa en los ensayos de citotoxicidad de PGE2 inducida por ConA e IL-1, sugiriendo que 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 pueden ser debidos a citotoxicidad general.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición polimérica de proantocianidina asilada de una especie de *Croton* o una especie de *Calophyllum*, en la que la composición polimérica de proantocianidina inhibe selectivamente COX-2, para uso en el tratamiento o prevención de la inflamación localmente en los intestinos en un sujeto que sufre una enfermedad inflamatoria del intestino.
2. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que tratar comprende además reducir uno o más síntomas adicionales de una enfermedad inflamatoria del intestino.
3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 10 4. La composición para uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición polimérica de proantocianidina comprende al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en catequina, epicatequina, galocatequina y epigallocatequina.
5. La composición para uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición polimérica de proantocianidina es crofelemer.
- 15 6. La composición para uso según la reivindicación 5, en la que crofelemer se administra en un intervalo de 50 mg por día a 2000 mg por día.
7. La composición para uso según la reivindicación 6, en la que crofelemer se administra a 125 mg dos veces al día.
8. La composición para uso según la reivindicación 6, en la que crofelemer se administra a 250 mg dos veces al día.
9. La composición para uso según la reivindicación 5, en la que crofelemer se administra a 250 mg por día.
- 20 10. La composición para uso según la reivindicación 5, en la que crofelemer se administra a 500 mg por día.
11. La composición para uso según la reivindicación 5 o 6, en la que crofelemer se administra por vía oral, preferiblemente en forma con cubierta entérica.
12. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 11, en la que el crofelemer se administra como un comprimido prensado.
- 25 13. La composición para uso según la reivindicación 5, en la que crofelemer se administra como un supositorio rectal.
14. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 11, en la que crofelemer se administra como perlas o gránulos.
- 30 15. La composición para uso según la reivindicación 5, en la que crofelemer se administra como una composición farmacéutica de liberación controlada.
16. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones previas, en la que la composición reduce el dolor localmente causado por la inflamación local.
17. La composición para uso de la reivindicación 16, en la que el dolor se reduce en al menos 10%.

FIG 1

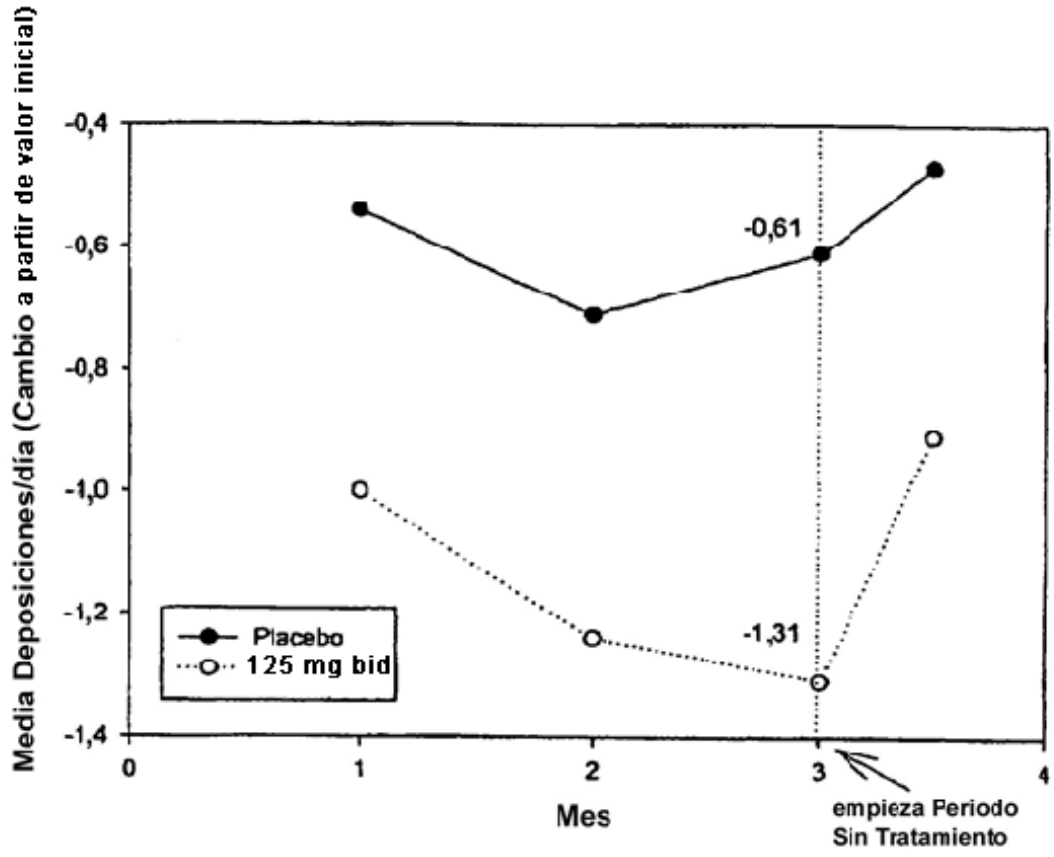


FIG 2

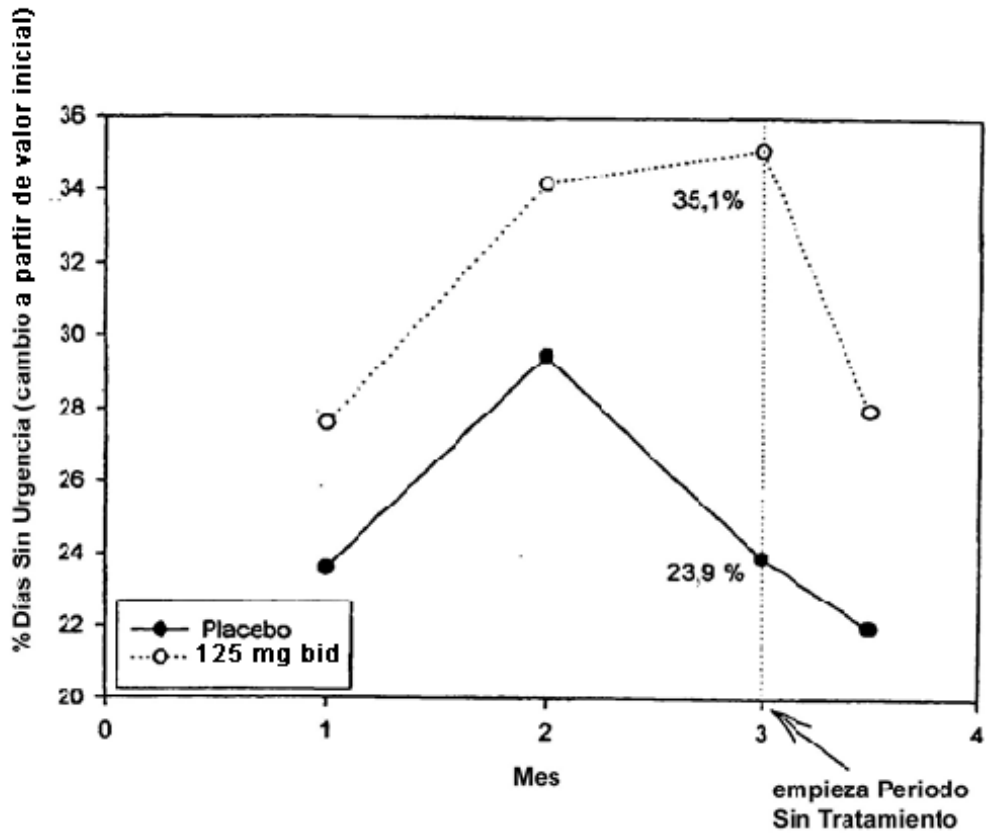


FIG 3

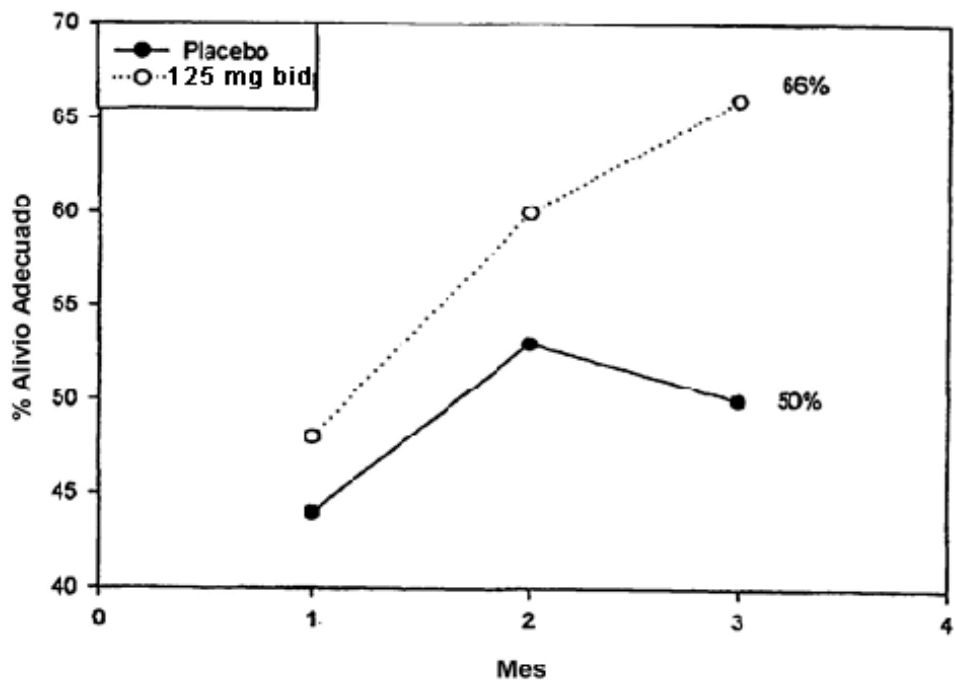


FIG 4

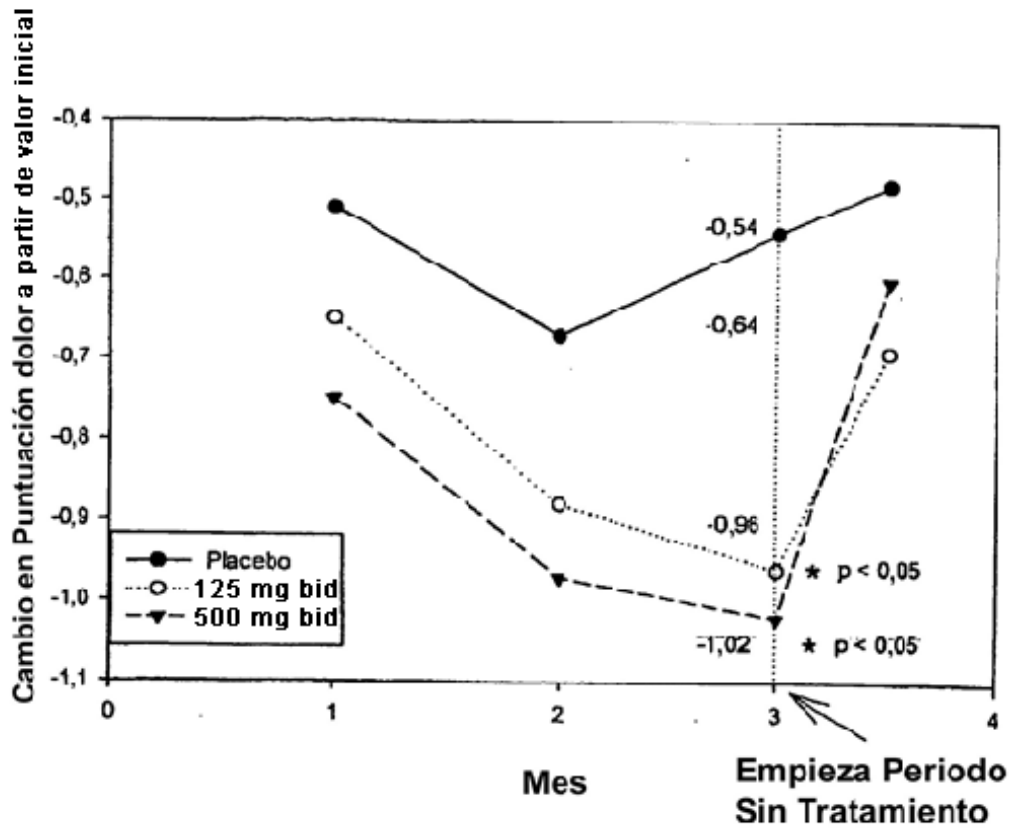


FIG 5

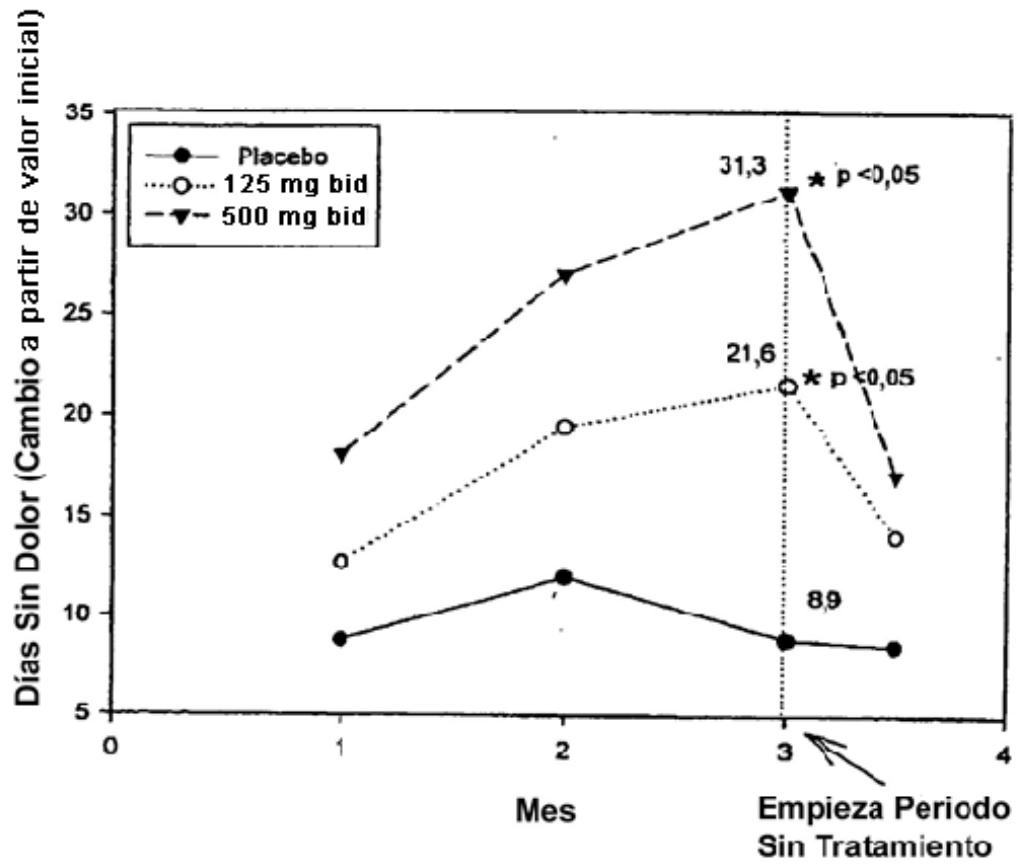


FIG 6

