

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 290**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/47** (2006.01)  
**A61K 36/38** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61P 1/12** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2007 PCT/US2007/067725**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2007 WO07130882**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007 E 07761541 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2034844**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea**

30 Prioridad:

**01.05.2006 US 797074 P**  
**24.08.2006 US 510152**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.08.2017**

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;**  
**ROSENBAUM, DAVID;**  
**NEENAN, THOMAS y**  
**BLANKS, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 628 290 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

Procedimiento de tratamiento de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea

**Antecedentes de la invención**

- 5 El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional común del intestino que tiene un efecto pronunciado sobre la calidad de vida. Una característica definitoria del SII es el dolor o las molestias abdominales. Los Criterios de Diagnóstico de Roma II (un sistema para diagnosticar trastornos gastrointestinales funcionales basado en los síntomas) para SII son los siguientes: al menos 12 semanas o más, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses previos con dolor o molestias abdominales acompañados de al menos dos de las siguientes características: (1) se alivian al defecar y/o (2) su inicio está asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación y/o (3) su inicio está asociado a un cambio de la forma (aspecto) de las heces.
- 10 Otros síntomas que confirman el diagnóstico del SII incluyen dolor; paso anómalo de las heces (estreñimiento, urgencia o sensación de una evacuación incompleta); paso de mucosidades; hinchazón o sensación de distensión abdominal. Los pacientes pueden subdividirse según sus hábitos intestinales subyacentes: (i) SII con predominio de diarrea, (ii) SII con predominio de estreñimiento y (iii) SII con alternancia de estreñimiento y diarrea (SII alternante).
- 15 La pato-fisiología de SII sigue sin comprenderse bien, a pesar del hecho de que tal vez aproximadamente la cuarta parte de la población del RU presente los síntomas y aproximadamente un 15 por ciento de los adultos en EE.UU. hayan declarado síntomas que se ajustan al diagnóstico de SII. Se estima que tan solo un 25 por ciento de las personas con SII recurren a una atención médica. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de SII tienen un mayor riesgo de otros trastornos funcionales no gastrointestinales, como fibromialgia y cistitis intersticial.
- 20 SII es el diagnóstico más común realizado por los gastroenterólogos en los EE.UU. y representa el 12 por ciento de las consultas médicas de la atención primaria. Cada año, se produce en EE.UU. un gasto de aproximadamente 8.000 millones de \$ en costes médicos directos y 25.000 millones de \$ en costes indirectos para el diagnóstico y el tratamiento de SII. Por tanto, el SII representa una gran proporción de los costes anuales en sanidad en EE.UU.
- 25 El tratamiento primario de SII implica consejo y modificación de la dieta. La terapia con fármacos se considera beneficiosa cuando va dirigida a los síntomas por separado. Para los casos de predominio de diarrea, se pueden utilizar fármacos antidiarreicos como loperamida que trata la diarrea, pero no el dolor abdominal. Dado que el dolor abdominal es una de las características definitorias de SII, los fármacos antidiarreicos no tratan adecuadamente SII (Jailwala y col., 2000, Ann Intern Med. 2000; 133:136-147; Cremonini y col., 2004, Minerva Med 95:427-441). Para los casos de predominio de estreñimiento, suele utilizarse ispaghula para aumentar la fibra de la dieta. Cuando los pacientes tienen dolor y distensión como síntomas predominantes, se utilizan antiespasmódicos. En tales casos, se suelen utilizar Mebeverina y aceite de menta. Otros agentes que se han probado para tratar SII incluyen beta-bloqueantes, naloxona, ondansetrón, bloqueantes de los canales del calcio, simeticona, leuprorelina, octreotida y antagonistas de colecistoquinina con resultados variables (Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31ª Edición (1996) p. 1197).
- 35 El hidroclocloruro de alosetrón, Lotronex® (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC), un antagonista de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>) selectivo, es actualmente el único fármaco aprobado para el tratamiento de mujeres con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea severa (d-SII). Por motivos de seguridad ante problemas como colitis isquémica y estreñimiento grave con riesgos para la vida, incluso este único fármaco está aprobado únicamente para mujeres con d-SII severo. Aunque existen otros fármacos para el tratamiento de la diarrea (p.ej. loperamida, difenoxilato), dichos fármacos no abordan los múltiples síntomas de d-SII, incluyendo el dolor y las molestias abdominales y, por tanto, no son opciones a largo plazo. (Véase Wood, 2003, A.J.J. NEMJ 349: 2136-2146). Existe la necesidad de contar con productos terapéuticos mejorados para el tratamiento de d-SII que aborden los múltiples síntomas de d-SII, incluyendo el dolor y las molestias abdominales.
- 40 Las patentes estadounidenses Nos. 5.211,944 y 5.494.661 para Tempesta desvelan el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de infecciones virales. Rozhon y col., publicación de patente estadounidense No. 2005/0019389, desvela el uso de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. para el tratamiento de diarrea secretora o del viajero. La solicitud PCT PCT/US00/02687, publicada como WO 00/47062, desvela un procedimiento de fabricación de una composición polimérica de proantocianidina aislada de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. Di Cesare y col., 2002, Am J Gastroenterol 10:2585-2588 desvela una prueba clínica de crofelemer como tratamiento de diarrea del viajero comparada con placebo. La posología utilizada en dicho estudio fue 500 mg/día (125 mg cuatro veces al día); 1000 mg/día (250 mg cuatro veces al día); y 2000 mg/día (500 mg cuatro veces al día) durante dos días. El estudio demostró que la composición era útil para mejorar la frecuencia de la defecación y los síntomas gastrointestinales en los pacientes con diarrea del viajero.
- 50 La cita o identificación de cualquier referencia en esta sección o en cualquier otra sección de la presente solicitud no deberá interpretarse como una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior para la presente solicitud.
- 55 Jafari y col., "Black tea extract and its major polyphenolic pigment may ameliorate the gastrointestinal disorder in

irritable bowel syndrome," Medical Hypotheses, Eden Press, Vol. 67, No. 2; 1 de enero, 2006, página 419, se refiere al uso de loperamida para el tratamiento de diarrea en SII-D y no desvela, instruye o indica el uso de crofelemer para el tratamiento del dolor y las molestias abdominales asociadas con d-SII.

Lesbros-Pantoflickova y col., "Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome," Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Vol. 20, No. 11-12, diciembre 2004, páginas 1253-1269, se refiere al uso de loperamida para el tratamiento de diarrea en SII-D y no desvela, instruye o indica el uso de crofelemer para el tratamiento del dolor o las molestias abdominales asociadas con d-SII.

El documento WO 00/47062 A2, se refiere a procedimientos para preparar un concentrado de polímero de proantocianidina para su uso como suplemento de la dieta y concierne a la diarrea secretora que abarca de manera global un gran abanico de enfermedades y síntomas, tales como diarrea del viajero, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal y cánceres y neoplasias del tracto gastrointestinal. WO 00/47062 A2 no desvela, instruye o indica el uso de crofelemer para el tratamiento del dolor o las molestias abdominales asociadas con d-SII.

La patente estadounidense US 2005/100535, se refiere a procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de una composición que contiene una bacteria ácido láctica esporulada *Bacillus coagulans* y se refiere a los efectos terapéuticos de *Bacillus coagulans* en la prevención y tratamiento de SII y la malabsorción de los hidratos de carbono, por ejemplo, cuando se administra como un "alimento médico". La patente estadounidense US 2005/100535 no desvela, instruye o indica el uso de crofelemer para el tratamiento del dolor o las molestias abdominales asociadas con d-SII.

### **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a crofelemer formulado para administración con una posología de 50 mg al día a 750 mg al día para su uso en el tratamiento de dolor asociado con d-SII, o molestias abdominales asociadas con d-SII. La presente invención se refiere además a una cantidad de crofelemer con protección entérica para su uso en el tratamiento de dolor o molestias abdominales asociados con d-SII, en el que la cantidad está comprendida entre 50 mg al día y 750 mg al día y se formula el medicamento para administración oral.

En un modo de realización en particular, crofelemer se administra conjuntamente con un compuesto que inhibe COX-2 y, preferentemente, inhibe selectivamente COX-2 con respecto a COX-1, preferentemente sin que se absorba sistémicamente dicho compuesto. Dichos compuestos incluyen 5-ASA, sulfasalazina, mesalamina, APASA, así como otros inhibidores de COX-2 disponibles en el mercado, como celecoxib y rofecoxib.

Opcionalmente, se pueden administrar conjuntamente con crofelemer agentes analgésicos o antiinflamatorios. En particular, el agente se formula o se modifica para que no sea absorbido sistémicamente.

### **Breve descripción de las figuras**

Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de Crofelemer 125 mg dos veces al día en la frecuencia de defecación en mujeres.

Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de Crofelemer 125 mg dos veces al día, en la urgencia, en mujeres.

Figura 3 es un gráfico que ilustra los efectos de Crofelemer en el alivio adecuado de los síntomas de SII en mujeres.

Figura 4 es un gráfico que ilustra el efecto de Crofelemer en la puntuación del dolor en mujeres.

Figura 5 es un gráfico que ilustra el efecto de Crofelemer en el porcentaje de los días sin dolor en mujeres.

Figura 6 es un gráfico que ilustra el efecto de Crofelemer en la puntuación del dolor en mujeres.

Figuras 7A-7H presentan ejemplos de moléculas de inhibidor CFTR útiles en los procedimientos de la presente invención. La Fig. 7A es 3-[(3-trifluorometil)fenil]-5-[(3carboxifenil)metil]-2-tioxa-4-tiazolidinona; Las Figs. 7B y 7F son glicina hidracidas; las Fig. 7C, 7D, 7E, 7G y 7H son hidracidas de ácido malónico. Tal como se explica más adelante, estas moléculas pueden pegilarse para que no sean absorbibles en los intestinos.

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a crofelemer formulado para su administración con una posología de 50 mg al día a 750 mg al día para su uso en el tratamiento del dolor asociado con d-SII, o las molestias abdominales asociadas con d-SII.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que composiciones de proantocianidina poliméricas aisladas de *Croton spp.* o de *Calophyllum spp.*, por ejemplo, crofelemer, alivian el dolor y las molestias abdominales asociadas con d-SII. Se describe asimismo el descubrimiento de que el transporte de ion cloruro en células epiteliales, por ejemplo, a través del canal del ion cloruro del regulador de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), está relacionado no solamente con la diarrea secretora (aguda) sino que también está relacionado de forma inesperada con la etiología de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (d-SII). Asimismo, la presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que composiciones de proantocianidina poliméricas aisladas de *Croton spp.* o de *Calophyllum spp.*, por ejemplo, crofelemer, alivian los síntomas diarreicos de d-SII, tales como una frecuencia de la defecación anómala, una consistencia anómala de las heces y la presencia de urgencia, a dosis significativamente inferiores a las utilizadas anteriormente para tratar diarrea secretora. Por ejemplo, la posología indicada anteriormente como eficaz para tratar diarrea secretora comprendía 5.500 mg de crofelemer con protección entérica administrado por vía oral a lo largo de dos días, mientras que una posología a modo de ejemplo en la presente invención comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 750 mg al

día de crofelemer con protección entérica administrados por vía oral.

A través de una serie de mecanismos se puede inhibir el transporte del ion cloruro. Por ejemplo, se puede inhibir la secreción del ion cloruro dañando la función del canal del ion cloruro del regulador de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (MR) de manera que se inhibe el transporte del ion cloruro. La secreción de ion cloruro puede inhibirse también abriendo canales de ion potasio en la célula. La secreción de ion cloruro se puede inhibir también bloqueando la regulación al alza de AMPc.

El canal ion cloruro del regulador de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) es una proteína de 1480 aminoácidos que ha sido asociada con la expresión de la conductancia de cloruro en diversos tipos de células eucariotas. Véase Rommens y col., 1989, Science 245:1059; Riorden y col., 1989, Science 245:1066; Kerem y col., 1989, Science 245:1073; Drumm y col., 1991, Cell 64:681; Kartner y col., 1991, Cell 64:681; Gregory y col., 1990, Nature 347:382; Rich y col., 1990, Nature 347:358; y Rommens y col., 1991, Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU. 88:7500. Los defectos en CFTR destruyen o reducen la capacidad de células epiteliales en las vías respiratorias, las glándulas sudoríparas, el páncreas y otros tejidos para segregar iones cloruro como respuesta a agonistas mediados por AMPc y dañan la activación de los canales de membrana apical a través de la proteína quinasa A (PKA) dependiente de AMPc. Véase Frizzell y col., 1987, Trends Neurosci 10:190; Welsh, 1990, FASEB J. 4:2718.

Se han clonado las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de CFTR (Riordan y col., 1989, Science 245:1066-1073) y se puede acceder a ellas en el GenBank con el No. de acceso M28668 y en el Swiss Prot con el No. de acceso P13569, respectivamente.

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 observado que muchas plantas utilizadas en la medicina tradicional como tratamiento o profilaxis de la diarrea contienen taninos y proantocianidinas en particular (véase, p.ej., Yoshida y col., 1993, Phytochemistry 32:1033; Yoshida y col., 1992, Chem. Pharm. Bull., 40:1997; Tamaka y col., 1992, Chem. Pharm. Bull. 40:2092). Se ha demostrado en pruebas con animales que los extractos en bruto de plantas medicinales, como *Pycanthus angolensis* y *Baphia nitida*, poseen propiedades antidiarreicas (Onwuakaeme and Anuforo, 1993, Discovery and Innovation, 5:317; Onwuakaeme and Lot, 1991, Phytotherapy Res., 5:254). Se han propuesto extractos en bruto que contienen taninos, en particular extractos de vainas de algarroba y madera de castaño, como tratamientos o profilaxis de diarrea (patente estadounidense 5.043.160; patente europea No. 481,396).

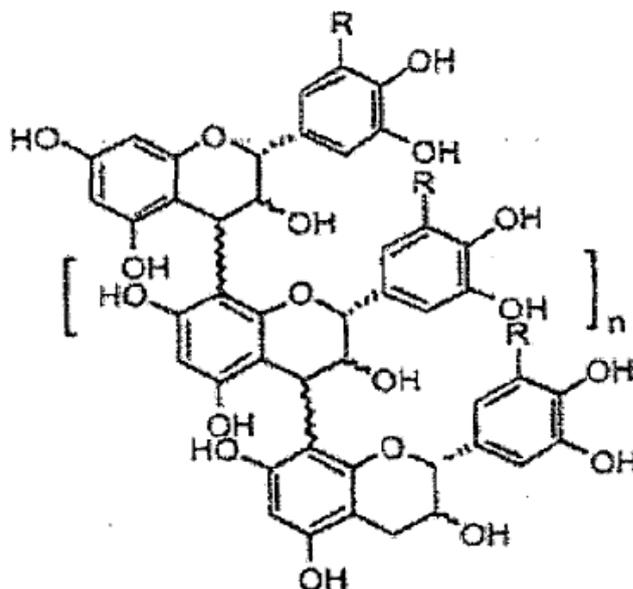
Las proantocianidinas comprenden al menos dos o más unidades de monómero que pueden ser de la misma o diferente estructura monomérica. Las unidades de monómero (generalmente denominadas "leucoantocianidina" son generalmente flavonoides monoméricos, que incluyen catequinas, epicatequinas, galocatequinas, galoepicatequinas, flavonoles y flavan-3,4-dioles, leucocianidinas y antocianidinas. Por lo tanto, las cadenas de polímero se basan en diferentes unidades estructurales, que crean una amplia variación de proantocianidinas poliméricas y un gran número de posibles isómeros (Hemingway y col., 1982, J.C.S. Perkin, 1:1217). Los polímeros más grandes de unidades flavon-3-ol son predominantes en la mayoría de las plantas y se encuentran con pesos moleculares medios por encima de 2.000 daltons, con un contenido de 6 o más unidades (Newman y col., 1987, Mag. Res. Chem., 25:118).

Los polímeros de proantocianidina se encuentran en una amplia variedad de plantas, en particular, las que tienen un hábito de crecimiento leñoso (p.ej., *Croton* spp. y *Calophyllum* spp.). Una serie de diferentes especies arbóreas *Croton*, entre las que se incluyen *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, propias de Sudamérica, producen una savia de látex viscosa roja llamada Sangre de Dragón. Este látex viscoso rojo es muy conocido por sus propiedades medicinales. Por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5.211,944 se describió por primera vez el aislamiento de una composición de polímero de proantocianidina hidrosoluble a partir de *Croton* spp. y el uso de dicha composición como agente antiviral. (Véase también Ubillas y col., 1994, Phytomedicine, 1:77). Se demostró que la composición de polímero de proantocianidina tenía actividad antiviral contra diversos virus, incluyendo virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza y herpes. La patente estadounidense No. 5.211,944 se desvela asimismo el aislamiento de una composición de polímero de proantocianidina hidrosoluble a partir de *Calophyllum inophyllum* y el uso de esta composición como agente antiviral.

Preferentemente, las composiciones de polímero de proantocianidina ilustrativas se aíslan de *Croton* spp. o de *Calophyllum* spp. a través de cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición de polímero de proantocianidina se puede aislar de *Croton* spp. o de *Calophyllum* spp. a través del procedimiento desvelado en el Ejemplo 2, más adelante, o el desvelado en la patente estadounidense No. 5.211,944 o en Ubillas y col., 1994, Phytomedicine 1: 77-106.

La composición de polímero de proantocianidina de la invención es crofelemer. Crofelemer (CAS 148465-45-6) es una proantocianidina oligomérica de diversas longitudes de cadena derivada de Sangre de Dragón de *Croton lechleri* de la familia de las euforbiáceas. Crofelemer tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1900 daltons a aproximadamente 2700 daltons. Los monómeros que comprende crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena de crofelemer oscila entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 unidades con una longitud de cadena media de aproximadamente 8 unidades. La estructura de

crofelemer es la que se muestra a continuación:



R = H u OH

n = 3 - 30

5 en la que la media n=6.

Otro procedimiento ilustrativo para aislar crofelemer se puede encontrar en la publicación de patente estadounidense No. 200510019389.

10 En otros modos de realización de la invención, un látex natural 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 son útiles en los procedimientos de la presente invención. En Persinos y col., 1979, *J. Pharma. Sci.* 68:124 and Sethi, 1.977, *Canadian J. Pharm. Sci.* 12:7, se describen ejemplos de extractos.

15 En un modo de realización preferente, las moléculas utilizadas en los procedimientos de la invención no se absorben esencialmente de forma sistémica cuando se administran por vía oral. Las moléculas pequeñas y otros fármacos que se absorben sistémicamente al ser administrados oralmente se pueden modificar para evitar la absorción sistémica. Dichas modificaciones son conocidas dentro de la técnica. Por ejemplo, se puede unir covalentemente una molecular inhibidora de la invención a un compuesto de absorción no sistémica que es esencialmente inerte en el tracto gastrointestinal y no interfiere con la función de la molécula. Dichos compuestos de absorción no sistémica incluyen diversos polímeros. Los polímeros que se utilizan preferentemente con la molécula inhibidora de la  
20 invención resisten a la degradación y la absorción en el sistema gastrointestinal, es decir, los polímeros no se descomponen esencialmente en las condiciones fisiológicas en el estómago y los intestinos en fragmentos que no puedan ser absorbidos por los tejidos del organismo. Son preferentes los polímeros que tienen una cadena principal no hidrolizable que es esencialmente inerte en las condiciones propias del tracto gastrointestinal. Dichos polímeros tendrán preferentemente un peso molecular suficientemente alto como para resistir a la absorción, parcial o  
25 completamente, desde el tracto gastrointestinal a otras partes del organismo. Los polímeros pueden tener pesos moleculares comprendidos entre aproximadamente 500 daltons y aproximadamente 500.000 daltons, preferentemente entre aproximadamente 2.000 daltons y aproximadamente 150.000 daltons. Entre los ejemplos de polímeros adecuados se incluyen polisacáridos, polímeros de polietileno glicol, polímeros celulósicos, polímeros de poliestireno, polímeros de poliacrilato y polímeros de poliamida.

30 Se pueden explorar para determinar su actividad inhibidora de la función del CFTR crofelemer y otras moléculas de polímero de proantocianidina que no son absorbibles sistémicamente y que están sustituidas por uno o más entre tolbutamida, glibenclamida, diazoxida, lemakalim, sulfato de minoxidil, epicatequina, catequina, quercetina, morina, luteolina, baicaleina, apigenina, fluoresceína, 3[(3-trifluorometil)fenil]-5-[(3-carboxifenil) metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona, verapamil, nifedipina, diltiazem, loperamida, difenilamina-2-carboxilato (DPC), 5-nitro-2(3-fenilpropilamino)benzoato (NPPB), ácido antraceno-9-carboxílico (9-AC), ácido flufenámico (FFA), 9-(tetrahidro-2-furil)adenina (SQ22536), 2',5'-dideoxiadenosina, esparteína y sus derivados, fragmentos y/o análogos.

Se describe el uso de crofelemer para el tratamiento y/o prevención de uno o más síntomas asociados con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (d-SII) en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos de sexo masculino y femenino, síntomas que incluyen dolor, molestias abdominales, diarrea, presencia de urgencia, frecuencia de defecación anómala y consistencia de las heces anómala. En un modo de realización preferente, crofelemer se administra por vía oral y no es absorbido sistémicamente. Preferentemente, el paciente es una mujer.

En ciertos modos de realización, crofelemer se administra conjuntamente con un compuesto analgésico y/o antiinflamatorio, tal como, por ejemplo, un compuesto que inhibe COX-2 y que inhibe preferentemente COX-2 con respecto a COX-1.

En ciertos modos de realización, crofelemer se administra conjuntamente con un compuesto analgésico y/o antiinflamatorio, tal como, por ejemplo, un compuesto que inhibe COX-2 y que inhibe preferentemente COX-2 con respecto a COX-1.

De acuerdo con la invención, crofelemer se puede administrar en una forma de dosificación unitaria o dividida en una, dos, tres o cuatro veces al día. En un modo de realización en particular, se administra crofelemer dos veces al día. En otro modo de realización más, se administra crofelemer dos veces al día durante al menos dos días consecutivos. En otro modo de realización más, se administra crofelemer durante al menos un período de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, una semana, dos semanas, un mes, dos meses y tres meses. En ciertos modos de realización, en los casos en los que d-SII es una afección crónica, crofelemer se toma indefinidamente.

El dolor y las molestias se pueden medir a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, con una escala del dolor y las molestias en la que el paciente asigna el nivel de dolor o de molestias en una escala de 0 a 5, siendo 0 ausencia de dolor o molestias y 5, el nivel máximo de dolor y molestias. En ciertos modos de realización, el alivio del dolor y las molestias se mide por la reducción en el nivel de dolor o molestias y el aumento del número de días sin dolor ni molestias. En ciertos modos de realización, el número de días sin dolor ni molestias aumenta al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, o al menos 50 % en comparación con un tratamiento anterior. En otros modos de realización, el nivel de dolor o molestias disminuye en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o al menos 0,5 unidades en comparación con el tratamiento anterior.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona una cantidad de crofelemer con protección entérica para su uso en el tratamiento de dolor o molestias abdominales asociadas con d-SII, en el que la cantidad está comprendida entre 50 mg al día y 750 mg al día y el medicamento se formula para administración oral.

En los modos de realización en los que crofelemer se formula de otra forma (sin protección entérica) la posología de crofelemer administrado es bioequivalente a una posología de aproximadamente 50 mg al día a aproximadamente 750 mg al día de crofelemer con protección entérica administrado por vía oral. Un ejemplo de dicha formulación es una formulación de liberación controlada.

Los procedimientos de administración de un inhibidor del transporte de ion cloruro, que es crofelemer, incluyen administración parenteral (p.ej., intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa y subcutánea) y mucosal (p.ej., por rutas intranasal y oral). En los modos de realización específicos, crofelemer se administra por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Las composiciones que comprenden crofelemer se pueden administrar a través de cualquier ruta conveniente, como por ejemplo, por infusión o por inyección de bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales y mucocutáneos (p.ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. Preferentemente, crofelemer se administra por vía oral.

De acuerdo con la presente invención, la molécula inhibidora es crofelemer (CAS 14846545-6). En modos de realización preferentes, la molécula inhibidora se administra por vía oral. En otros modos de realización aún más preferentes, la molécula inhibidora se formula para proteger la composición del entorno del estómago, es decir, el entorno ácido y las proteínas digestivas que se encuentra en el estómago. En un modo de realización preferente, la administración es por ruta oral y la molécula inhibidora es crofelemer con protección entérica.

En ciertos modos de realización preferentes, crofelemer se administra por vía oral en una forma con protección entérica (revestimiento entérico) en una cantidad total de no más de aproximadamente 750 mg/día. Tal como se utiliza en el presente documento, aproximadamente significa dentro del margen de error. En los modos de realización específicos, el crofelemer con revestimiento entérico se administra por vía oral a un paciente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50 mg/día y 750 mg/día. En otro modo de realización, el crofelemer con revestimiento entérico se administra por vía oral a un paciente en una cantidad total de no más de aproximadamente 500 mg/día. En modos de realización específicos, el crofelemer con revestimiento entérico se administra por vía oral a un sujeto en una cantidad de aproximadamente 50 mg/día a 500 mg/día. En otros modos de realización, el crofelemer con revestimiento entérico se administra por vía oral a un paciente a no más de aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 650 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 550 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 150 mg/día o aproximadamente 100 mg/día de crofelemer con revestimiento entérico. En otro modo de realización más, el crofelemer con revestimiento entérico se administra por vía oral a un paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/día a 750 mg/día. En otros modos de realización, el crofelemer con

revestimiento entérico se administra por vía oral a un paciente en una cantidad de aproximadamente 125 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, o de aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día. En otros modos de realización en particular, la posología total de crofelemer con revestimiento entérico administrado por vía oral a un paciente es aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 405 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 415 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 435 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 445 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 455 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 465 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 485 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 495 mg, o aproximadamente 500 mg una vez, dos veces o tres veces al día.

La molécula inhibidora, crofelemer, se puede administrar con una posología que es bioequivalente a crofelemer con revestimiento entérico administrado por vía oral con una posología de aproximadamente 50 mg al día a aproximadamente 750 mg/día cualquiera de las posologías antes enumeradas. En un modo de realización, la bioequivalencia es una dosis suficiente de una molécula inhibidora para producir efectos terapéuticos similares a los observados con otra molécula inhibidora con una posología en particular, p.ej., crofelemer con una posología de aproximadamente 50 mg al día a aproximadamente 750 mg al día. En otro modo de realización, la bioequivalencia es como se define o se determina de acuerdo con los procedimientos aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos.

En un modo de realización, crofelemer se reviste entéricamente para protegerlo de la degradación por las condiciones ácidas del estómago y/o las interacciones con proteínas como pepsina, presentes en el estómago, es decir, una formulación con protección entérica. En un modo de realización específico, crofelemer se presenta en forma de comprimido. En otro modo de realización específico más, el comprimido está revestido entéricamente, p.ej., EUDRAGIT®. En un modo de realización preferente, crofelemer se formula como una perla o gránulo con revestimiento entérico en una cubierta de cápsula con revestimiento entérico. En otro modo de realización, crofelemer se formula en una composición de liberación retardada, p.ej., Merck GEM, Alza OROS, matriz de cera (la liberación se retarda principalmente hasta que la formulación sale del estómago y pasa al intestino).

En ciertos modos de realización, se formula crofelemer con un compuesto o compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Alternativamente, se administra la composición farmacéutica que contiene crofelemer simultáneamente o posteriormente o después de la administración de una composición farmacéutica para neutralizar el ácido del estómago. Entre los compuestos, como por ejemplo antácidos, que son útiles para neutralizar el ácido del estómago incluyen carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato cálcico, carbonato de dihidroxialuminio sódico, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos. Los compuestos que tienen la capacidad de reducir la secreción de ácido del estómago y/o que pueden reducir la acidez del fluido estomacal son conocidos en la técnica e incluyen antiácidos (hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, glicinato de aluminio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico, bicarbonato sódico), bloqueadores del ácido estomacal (cimetidina . (Tagamet™), famotidina (Mylanta™, Pepcid™), nizatidina (Axid™), ranitidina (Zantac™), omeprazol (Zegerid™) y una combinación de cualquiera de los mencionados. En general, se puede administrar en combinación con una molécula inhibidora, como crofelemer, cualquier fármaco que haya sido aprobado para su venta por la agencia estatal correspondiente y que tenga la capacidad de reducir la producción de ácido estomacal y/o de reducir la acidez del fluido estomacal, de acuerdo con los procedimientos de la invención.

En otros modos de realización, se administra crofelemer con otros compuestos que son útiles en el tratamiento de diarrea o dolor. Dichos compuestos incluyen, inhibidores de COX-2 como 5-ASA, sulfasalacina, mesalamina,

APAZA, así como otros inhibidores de COX-2 disponibles en el mercado como celecoxib y rofecoxib. Preferentemente, dichos compuestos no se absorben sistémicamente o están modificados para no ser absorbidos sistémicamente.

5 En un modo de realización en particular, en los casos en los que crofelemer no tiene revestimiento entérico, se formula crofelemer con uno o más compuestos que tienen la capacidad de reducir la secreción de ácido estomacal y/o que pueden reducir la acidez del fluido estomacal. Preferentemente, la posología de crofelemer administrado en esta formulación es una posología bioequivalente a la de crofelemer administrado por vía oral con revestimiento entérico con una posología de aproximadamente 50 mg al día a aproximadamente 750 mg al día. En un modo de realización ilustrativo, crofelemer se formula en una composición de liberación controlada (liberación retardada).

10 En otros modos de realización, se puede administrar crofelemer en combinación con agentes analgésicos o antiinflamatorios. En un modo de realización preferente, el agente analgésico o antiinflamatorio se formula o se modifica para no ser absorbido de forma sistémica esencialmente, es decir, se absorbe solamente un 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0,5 % de la dosis administrada.

15 Las formulaciones farmacéuticas de crofelemer se describen junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, a una dosis que sea terapéuticamente eficaz para el tratamiento y/o mejora de uno o más de los síntomas asociados con d-SII. En un modo de realización, se reviste entéricamente una composición de crofelemer comprimible directamente (es decir, que se puede comprimir directamente sin excipientes para dar un comprimido de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables), comprimida para dar un comprimido, opcionalmente con un lubricante, como estearato de magnesio. En otro modo de realización, las composiciones farmacéuticas que contienen crofelemer incluyen alternativamente una o más sustancias que o bien neutralizan el ácido y/o enzimas del estómago o bien son activos para evitar la secreción del ácido estomacal. Estas formulaciones se pueden preparar a través de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, procedimientos como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

20 En otro modo de realización preferente, la composición farmacéutica comprende un crofelemer (CAS 148465-45-6), cuya posología no excede 750 mg al día, preferentemente menos de 250 mg/día.

25 Crofelemer se puede proporcionar en cualquier forma farmacéutica terapéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para administración oral, como por ejemplo, polvos, cristales, gránulos o partículas pequeñas (que incluyen partículas del tamaño del orden de micras, tales como microesferas y microcápsulas), partículas (que incluyen partículas del tamaño del orden de milímetros), perlas, microperlas, microgránulos, píldoras, microcomprimidos, comprimidos o triturados de comprimido, comprimidos moldeados o triturados de comprimido, y en cápsulas, ya sea duras o blandas y que contienen la composición como un polvo, partículas, perlas, solución o suspensión del fármaco. La composición farmacéutica se puede formular también para administración oral como una solución o suspensión en un líquido acuoso, como un líquido incorporado en una cápsula de gel o en cualquier otra formulación conveniente para administración o para administración rectal, como un supositorio, enema u otra forma conveniente. La molécula inhibidora de la invención se puede proporcionar también como un sistema de liberación controlada (véase, p.ej., Langer, 1990, Science 249: 1527-1533).

30 La formulación farmacéutica puede incluir también cualquier tipo de excipiente, aditivo o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, pero sin ser en absoluto una lista exhaustiva, se pueden añadir diluyentes o cargas como dextratos, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco, sorbitol, sacarosa, inositol, azúcar en polvo, bentonita, celulosa microcristalina, o hidroxipropilmetil celulosa a la molécula inhibidora para aumentar el volumen de la composición. Asimismo, se pueden añadir a la formulación para aumentar las cualidades cohesivas aglutinantes, como almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, lactosa, goma de acacia, alginato sódico, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de almidón, polietilén glicol, etilcelulosa, y ceras. Asimismo, se pueden añadir a la formulación lubricantes como talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilén glicol, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina, carbocera, lauril sulfato sódico y lauril sulfato de magnesio. Asimismo, se pueden añadir deslizantes como dióxido de silicio coloidal o talco para mejorar las características de flujo de la formulación en polvo. Finalmente, se pueden añadir disgregantes como almidones, arcillas, celulosas, algininas, gomas, polímeros reticulados (p.ej., croscarmelosa, crosprovidona, y glicolato sódico de almidón), Veegum, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa y productos de la madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico, carboximetil celulosa o lauril sulfato sódico con almidón para facilitar la disgregación de la formulación en el intestino.

35 En uno de los aspectos de este modo de realización, se formula crofelemer para administración oral. En otros aspectos, la forma de dosificación farmacéutica se formula para proteger la molécula inhibidora, p.ej. crofelemer, de la degradación por las condiciones ácidas del estómago, así como de las interacciones con proteínas, como pepsina, presentes en el estómago. Por lo tanto, en un aspecto preferente, la formulación se reviste entéricamente. Por ejemplo, la formulación con revestimiento entérico consiste en comprimidos, perlas o granulados con revestimiento entérico, que contienen opcionalmente un lubricante como estearato de magnesio. Las formulaciones con revestimiento entérico incluyen perlas con revestimiento entérico en una cápsula, microesferas con

revestimiento entérico en una cápsula, microesferas con revestimiento entérico provistas en una suspensión o mezcladas con el alimento, siendo estas suspensiones particularmente convenientes para administración pediátrica, y comprimidos con revestimiento entérico. La cápsula puede ser una cápsula de gelatina de cubierta dura o una cápsula de celulosa. En particular, la composición farmacéutica se formula como una cápsula de revestimiento entérico. En un aspecto concreto, se administra una composición de polímero de proantocianidina en forma de comprimido, comprimido que puede estar retrorellenado opcionalmente con celulosa microcristalina.

En un modo de realización, crofelemer se comprime directamente, es decir, se puede comprimir la molécula inhibidora, con o sin excipiente, para obtener un comprimido u otra formulación farmacéutica, que tiene una dureza y una friabilidad farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, se puede comprimir la composición farmacéuticamente directamente comprimible en comprimidos que tienen una dureza superior a 4 kp (kilpondios), preferentemente, una dureza de 8 a 14 kp, más preferentemente, una dureza de 10 a 13 kp. Se puede comprimir una composición directamente comprimible para obtener un comprimido que tiene una friabilidad no más de 1 % de pérdida de peso, preferentemente menos de 0,8 % de pérdida de peso, más preferentemente menos de 0,5 % de pérdida de peso.

En un modo de realización preferente, la formulación directamente comprimible consiste en 99,93 % de crofelemer y 0,07 % de estearato de magnesio y está revestida con un copolímero de ácido metacrílico. En otro modo de realización preferente, la formulación farmacéutica contiene una molécula inhibidora directamente comprimible, pero sin excipientes, ni aditivos o vehículos diferentes al revestimiento entérico; sin embargo, la formulación puede contener un lubricante, como estearato de magnesio. Preferentemente, se formula una formulación de la composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible como un comprimido de una dureza farmacéuticamente aceptable (más de 4 kp, preferentemente 8-14 kp, y más preferentemente 10-13 kp) y friabilidad (no más de 1 % de pérdida de peso, preferentemente menos de 0,8 % de pérdida de peso, y más preferentemente menos de 0,5 % de pérdida de peso).

En un modo de realización, se reviste entéricamente crofelemer. Los revestimientos entéricos son los revestimientos que permanecen intactos en el estómago pero que se disuelven y liberan el contenido de la forma de dosificación una vez que alcanzan el intestino delgado. Un gran número de revestimientos entéricos se prepara con ingredientes que tienen grupos ácidos de manera que al pH bajo presente en el estómago, es decir, pH 1,5 a 2,5, no se ionizan los grupos ácidos y los revestimientos permanecen en la forma no disociada e insoluble. A niveles de pH más altos, tales como los del entorno del intestino, el revestimiento entérico se convierte en una forma ionizada que se puede disolver para liberar la molécula inhibidora. Otros revestimientos entéricos permanecen intactos hasta que son degradados por enzimas en el intestino delgado, y otros se descomponen tras una exposición definida a humedad, de manera que los revestimientos permanecen intactos hasta que pasan al intestino delgado.

Los polímeros que son útiles para la preparación de revestimientos entéricos incluyen shellac, almidón y ftalato acetato de amilosa, copolímeros de estireno-ácido maléico, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa (CPA), polivinil acetato ftalato (PVAP), ftalato de hidroxipropilcelulosa (calidades HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo, y copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico con grupos ionizables ácidos (incluyendo "ACRYLEZE®" y "EUDRAGIT®"), como "EUDRAGIT® L 30D", "EUDRAGIT® RL 30D", "EUDRAGIT® RS 30D", "EUDRAGIT® L 100-55", y "EUDRAGIT® L 30D-55". En un modo de realización preferente, la composición farmacéutica contiene un inhibidor del transporte de ion cloruro, como crofelemer, y un polímero de revestimiento entérico "EUDRAGIT® L 30D", un copolímero aniónico de ácido metacrílico y acrilato de metilo con un peso molecular medio de 250.000 daltons. En otro modo de realización preferente, el polímero de revestimiento entérico es "EUDRAGIT® L 30D-55".

La disgregación del revestimiento entérico tiene lugar o bien por hidrólisis mediante las enzimas intestinales o bien por emulsificación y dispersión mediante las sales biliares, dependiendo del tipo de revestimiento usado. Por ejemplo, las esterasas hidrolizan éster estearato de butilo en butanol y ácido esteárico y, a medida que se disuelve el butanol, el ácido esteárico desprende el medicamento. Asimismo, las sales biliares emulsionan y dispersan etilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, grasas y derivados grasos. Otros tipos de revestimientos se separan dependiendo del tiempo de contacto con humedad, por ejemplo, revestimientos preparados de cera de carnauba en polvo, ácido esteárico y fibras vegetales de agar y corteza de olmo se rompen una vez que las fibras vegetales absorben la humedad y se hinchan. El tiempo requerido para la disgregación depende del espesor del revestimiento y la relación entre las fibras vegetales y la cera.

La aplicación del revestimiento entérico al crofelemer se puede llevar a cabo a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica para aplicar revestimientos entéricos. Por ejemplo, se pueden aplicar polímeros entéricos utilizando soluciones a base de disolvente orgánico que contienen de 5 a 10 % p/p de polímero para aplicaciones por pulverización y hasta un 30 % p/p de polímero para revestimientos por lavado. Los disolventes que se utilizan normalmente incluyen acetona, mezclas de acetona/acetato de etilo, mezclas de cloruro de metileno/metanol y mezclas terciarias que contienen estos disolventes. Algunos polímeros entéricos, como copolímeros de ácido metacrílico éster de ácido metacrílico, se pueden aplicar utilizando agua como dispersante. La volatilidad del sistema de disolvente se puede adaptar para prevenir la adherencia debido a la pegajosidad y para evitar una alta porosidad del revestimiento como consecuencia de un secado por pulverización prematuro o la precipitación del polímero cuando se evapora el disolvente.

Además, se pueden añadir al revestimiento entérico plastificantes para evitar el agrietamiento de la película de revestimiento. Entre los plastificantes adecuados se incluyen ésteres ftalato de bajo peso molecular, tales como ftalato de dietilo, monoglicéridos acetilados, citrato de trietilo, citrato de polietil glicoltributilo y triacetina. Generalmente, los plastificantes se añaden a una concentración de 10 % en peso del peso del polímero de revestimiento entérico. Se pueden añadir al revestimiento otros aditivos, como emulsionantes, como por ejemplo 5 detergentes y simeticona, y polvos, por ejemplo talco, para mejorar la resistencia y la suavidad del revestimiento. Asimismo, se pueden añadir pigmentos al revestimiento para añadir color a la formulación farmacéutica.

En modos de realización preferentes, se proporciona una composición farmacéutica de crofelemer como perlas con revestimiento entérico en cápsulas de gelatina de cubierta dura. En un modo de realización preferente, las perlas de 10 polímero de proantocianidina se preparan mezclando crofelemer con hidroxipropilmetil celulosa y colocando capas de la mezcla sobre granos desiguales (esferas de azúcar). En un modo de realización más preferente, se muele crofelemer, directamente comprimible, sin excipientes ni aditivos o vehículos distintos al revestimiento entérico, y se fracciona en perlas (es decir, como perlas que no contienen granos de azúcar desiguales). Las perlas se pueden revestir con una capa de sellado de Opadry transparente (mezclado con agua). Un revestimiento entérico preferente de las perlas es "EUDRAGIT® L 30D" o "EUDRAGIT® L 30D-55" aplicado como una dispersión acuosa que 15 contiene 20 %-30 % p/p de sustancia polímero deshidratada, que se suministra con un 0,7 % de lauril sulfato sódico NF (SLS) y 2,3 % de polisorbato 80 NF (Tween™ 20) como emulsionantes, a los que se añaden plastificantes como polietilén glicol y/o ésteres de ácido cítrico para mejorar la elasticidad del revestimiento, y se puede añadir talco para reducir la tendencia del polímero de revestimiento entérico a aglutinarse durante el procedimiento de aplicación y para aumentar la suavidad del revestimiento de película. 20

En una formulación preferente, la composición final de las perlas de crofelemer con revestimiento entérico que contienen los granos desiguales es 17,3 % p/p de granos desiguales, 64,5 % p/p de composición de polímero de proantocianidina, 1,5 % p/p de hidroxipropilmetil celulosa, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 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 25 farmacéutica se puede preparar a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica o a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, más adelante.

Una formulación preferente de las perlas de crofelemer que no contiene granos desiguales es 78 % p/p de composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible (p.ej., aislado a través del procedimiento descrito en los Ejemplos), 0,76 % p/p de Opadry transparente, 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 a 30 través de cualquier procedimiento conocido en la técnica o a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, más adelante.

Otra formulación preferente contiene 54,58 % p/p perlas de crofelemer (sin granos desiguales y fabricadas de una composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible), 1,78 % p/p de Opadry transparente, 39 % p/p de "EUDRAGIT® L 30D-55", 3,9 % de citrato de trietilo, y 0,74 % p/p de monoestearato de glicerilo. 35

En otro modo de realización, la composición farmacéutica que comprende crofelemer se formula como granulado o polvo (microesferas con un diámetro de 300-500 p.) con revestimiento entérico incorporado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o en suspensión en una solución oral para administración pediátrica. El granulado o polvo con revestimiento entérico se pueden mezclar también con alimentos, en particular, para administración pediátrica. La 40 preparación se puede elaborar aplicando técnicas muy conocidas en la técnica, como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, más adelante.

En general, el granulado y el polvo se pueden preparar aplicando cualquier procedimiento conocido en la técnica, como cristalización, secado por pulverización o cualquier procedimiento de trituración, preferentemente utilizando una mezcladora/granuladora de alta velocidad. Entre los ejemplos de mezcladoras/granuladoras de alta velocidad se 45 incluyen la mezcladora "LITTLEFORD LODIGE™", la mezcladora/granuladora "LITTLEFORD LODIGE™" MGT y la mezcladora/granuladora "GRAL™". Durante el mezclado del polvo con alta cizalla, se pulverizan soluciones de agentes de granulado, denominados aglutinantes sobre el polvo para hacer que las partículas se aglomeren formando de este modo partículas o gránulos más grandes. Los agentes de granulado que son útiles para preparar los gránulos incluyen derivados de celulosa (incluyendo carboximetil celulosa, metil celulosa y etil celulosa), gelatina, 50 glucosa, polivinil pirrolidona (PVP), pasta de almidón, sorbitol, sacarosa, dextrosa, melazas, lactosa, goma de acacia, alginato sódico, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mulcílago de cáscaras de isapol, veegum y arabogalactano de almidón, polietilén glicol y ceras. Los agentes de granulado se pueden añadir en concentraciones comprendidas en el intervalo de 1 a 30 % de la masa de las partículas o gránulos.

Preferentemente, se reviste el polvo o el granulado utilizando el equipo de lecho fluidizado. A continuación, se puede revestir el granulado o polvo con una capa de sellado de Opadry transparente (mezclado con agua). Un revestimiento entérico preferente es "EUDRAGIT® L 30D" aplicado como una dispersión acuosa que contiene 30 % p/p de sustancia de polímero deshidratada, que se suministra con 0,7 % lauril sulfato sódico NF (SLS) y 2,3 % polisorbato 80 NF (Tween™ 20) como emulsionantes, a los que se añaden los plastificantes polietilén glicol y ésteres de ácido cítrico para mejorar la elasticidad del revestimiento, y se añade talco para reducir la tendencia del polímero del revestimiento entérico a aglutinarse durante el procedimiento de aplicación y para aumentar la suavidad del 60

revestimiento de película. En un modo de realización preferente, la composición final del polvo con revestimiento entérico es 81,8 % p/p de crofelemer, 1,5 % p/p de hidroxipropilmetil celulosa, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 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 del granulado con revestimiento entérico es 81,8 % p/p de composición de polímero de proantocianidina crofelemer, 10 % polivinil pirrolidona, 1,5 % p/p de hidroxipropilmetil celulosa, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 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.

Las partículas del granulado o polvo con revestimiento entérico se pueden suspender además en una solución para administración oral, en particular para administración pediátrica. La suspensión se puede preparar a partir de soluciones acuosas a las que se añaden espesantes y coloides protectores para aumentar la viscosidad de la solución para prevenir la rápida sedimentación de las partículas de polvo o gránulos revestidos. Se puede utilizar como espesante cualquier material que aumente la resistencia de la capa de hidratación formada alrededor de las partículas en suspensión a través de interacciones moleculares y que sea farmacéuticamente compatible con la molécula inhibidora, como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, gelatina, gomas naturales (p.ej. tragacanto, xantana, guar, acacia, panwar, ghatti, etc.) y derivados de celulosa (p.ej. carboximetil celulosa sódica, hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa, etc.). Opcionalmente, se puede añadir un tensoactivo como Tween™ para mejorar la acción del agente espesante. Una solución en suspensión preferente es 2 % p/p de solución de hidroxipropilmetil celulosa en agua con un contenido de 0,2 % de Tween™.

La molécula inhibidora se puede formular también como comprimidos con revestimiento entérico. En un modo de realización preferente, se granula crofelemer con cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable (como los que se han enumerado anteriormente) a través de los procedimientos descritos anteriormente para preparar granulados. A continuación, se comprimen los gránulos para formar comprimidos, utilizando cualquier procedimiento conocido en la técnica, como por ejemplo el procedimiento de granulación en húmedo, el procedimiento de granulación en seco o el procedimiento de compresión directa. Entre los diluyentes preferentes se incluyen celulosa microcristalina ("AVICEL™ PH 200/300") y dextratos ("EMDEX™"). Asimismo, a la formulación del comprimido se pueden añadir disgregantes y lubricantes, como los descritos anteriormente. Una formulación de comprimido preferente contiene 250 mg de crofelemer, 7 mg del disgregante "AC-DI-SOL™" (carboximetil celulosa sódica reticulada), 1,75 mg del lubricante estearato de magnesio y el peso de "AVICEL™ PH 200/300" necesario para obtener una mezcla de 350 mg. Se revisten los comprimidos con una mezcla de revestimiento 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 a través de cualquier procedimiento perfectamente conocido en la técnica.

En un modo de realización preferente, se fabrica en gránulos una composición de crofelemer directamente comprimible por reducción de tamaño (tal como se ha descrito anteriormente) y se mezcla con un lubricante, preferentemente, estearato de magnesio. A continuación, se comprimen los gránulos lubricados para obtener comprimidos utilizando cualquier procedimiento perfectamente conocido en la técnica, por ejemplo, el procedimiento de compresión directa. Preferentemente, cada comprimido es de 125 mg con un contenido de 99,6 % p/p de crofelemer directamente comprimible y 0,40 % p/p de estearato de magnesio. A continuación, preferentemente, se revisten los comprimidos con una mezcla de revestimiento entérico de 30 % de suspensión (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 cada 100 gramos de comprimido. Se pueden preparar los comprimidos a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica o a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, más adelante.

En un modo de realización más preferente, se formula una composición de crofelemer directamente comprimible en comprimidos núcleo de 125 mg, 250 mg o 500 mg con un contenido de 99,6 % p/p de crofelemer directamente comprimible y 0,40 % p/p de estearato de magnesio. A continuación, preferentemente, se revisten los comprimidos con una mezcla de revestimiento entérico. La composición final del comprimido es 86,6 % p/p de composición de polímero de proantocianidina crofelemer directamente comprimible, 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. Se pueden preparar los comprimidos a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo el procedimiento que se describe más adelante.

Las composiciones formadas en pequeñas partículas (que incluyen partículas de un tamaño del orden de micras, como microesferas y microcápsulas), partículas (que incluyen partículas de tamaño del orden de milímetros), cristales de fármaco, microgránulos, píldoras y microperlas, se pueden revestir utilizando un procedimiento de lecho fluidizado. Dicho procedimiento utiliza un equipo de lecho fluidizado, como por ejemplo los suministrados por "GLATT™", "AEROMATIC™", "WURSTER™", u otros, con los que se agitan en torbellino los núcleos de composición en un recipiente cilíndrico cerrado con una corriente de aire, introducida desde abajo y se forma el revestimiento entérico por secado por pulverización sobre los núcleos durante el tiempo de fluidización. Para revestir comprimidos o cápsulas, se puede utilizar un equipo de revestimiento Accela-Cota ("MANESTY™"). A través de este procedimiento, se colocan los comprimidos o cápsulas en un bombo de revestimiento cilíndrico rotatorio con un manguito perforado y se instalan unidades de pulverización dentro del bombo y se dirige aire seco a través de los comprimidos o cápsulas en rotación. Se puede utilizar también cualquier otro tipo de bombo de revestimiento como el bombo "COMPU-LAB™", sistema de espada de inmersión Hi-coates "GLATT™", el equipo "DRIAM™" Dricoater, el equipo "STEINBERG™", el equipo "PELLEGRINI™" o el equipo "WALTHER™".

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar también para tratar d-SII en animales no humanos, en particular animales de granja, como ganado bovino, porcino, ovino, aves de corral (como pollos) y animales equinos y otros animales domesticados como animales caninos y felinos. En particular, las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar para tratar enfermedad d-SII en animales no humanos, en particular animales destinados a la producción de alimentos como ganado bovino, ovino y porcino incorporando las composiciones farmacéuticas de la invención en el forraje de los animales.

De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden crofelemer se administran a un paciente en una cantidad total que es bioequivalente a no más de 750 mg/día de crofelemer con protección entérica administrado por vía oral. En modos de realización específicos, las composiciones farmacéuticas que comprenden crofelemer se administran a un paciente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50 mg al día y aproximadamente 250 mg/día.

Para determinar si un paciente tiene SII con predominio de diarrea, se puede utilizar cualquier procedimiento aplicado en la técnica para diagnosticar a un paciente, incluyendo los criterios de Roma II para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable (Thompson y col., 1999, Gut 45 (Suppl II): 1h43-1147). Brevemente, los criterios de diagnóstico de Roma II indican que durante al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses previos existe dolor o molestias abdominales de las siguientes características: (1) se alivian al defecar y/o (2) su inicio está asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación y/o (3) su inicio está asociado a un cambio de la forma (aspecto) de las heces. Los siguientes síntomas apoyan de forma acumulativa el diagnóstico de SII: (i) frecuencia de defecación anómala, p.ej., más de 3 veces al día, (ii) forma anómala de las heces, p.ej., heces sueltas/acuosas; (iii) presencia de urgencia (prisa para tener un movimiento intestinal).

### **Definiciones**

A no ser que se definan de otra forma, se pretende que todos los términos técnicos, notaciones y otros términos o terminología científica utilizados en el presente documento tengan el significado que entienden generalmente las personas especializadas en la técnica relacionada con la presente invención. En algunos casos, se definen en el presente documento los términos con los significados comúnmente aceptados para aclarar y/o para facilitar la referencia, y no deberá interpretarse necesariamente que la inclusión de dichas definiciones en el presente documento representa una diferencia sustancial frente a lo que se acepta generalmente en la técnica. En la práctica de la presente invención se emplearán, a no ser que se indique de otra forma, técnicas de biología molecular convencionales (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica, química de los ácidos nucleicos e inmunología, que entran dentro de la especialidad técnica. Dichas técnicas se explican exhaustivamente en la bibliografía, como por ejemplo en Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan y col., eds., 1999, incluyendo todos sus suplementos 2001); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel y col., eds., 1987, incluyendo todos sus suplementos 2001); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, tercera edición (Sambrook and Russel, 2001); PCR: The Polímeroase Chain Reaction, (Mullis y col., 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 y col. eds., Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" en el contexto de polipéptidos o proteínas se refiere a un polipéptido o proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que ha sido alterada mediante la introducción de sustituciones, deleciones o adiciones de restos de aminoácido. El término "derivado", tal como se utiliza en el presente documento se refiere también a un polipéptido o proteína que ha sido modificado, es decir, a través de la unión covalente de cualquier tipo de molécula del polipéptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo puede modificarse, p.ej. por glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización, con grupos protectores/bloqueadores conocidos, segmentación proteolítica, unión a un ligando celular u otra proteína, etc. Se puede producir un polipéptido o proteína derivado por modificaciones químicas utilizando técnicas conocidas entre las personas especializadas en la técnica, incluyendo, segmentación química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Asimismo, un polipéptido derivado o una proteína derivada posee al menos una función similar o idéntica a la del polipéptido o proteína de los que se derivan.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" en el contexto de un derivado no proteináceo se refiere a una segunda molécula orgánica o inorgánica que se forman sobre la base de la estructura de una primera molécula orgánica o inorgánica. Un derivado de una molécula orgánica incluye una molécula modificada, p.ej. por adición o deleción de un grupo hidroxilo, metilo, etilo, carboxilo, amina, esterificación, alquilación o fosforilación, inmovilización o adición de un polímero.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polímero" se refiere a compuestos que comprenden tres o más unidades monoméricas que pueden ser iguales o diferentes. Por tanto "polímero" se refiere tanto a polímeros de alto peso molecular y/o insolubles, como a oligómeros de bajo peso molecular y/o solubles.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fragmento" se refiere a un péptido o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 5 restos de aminoácidos contiguos. En un modo de realización, un fragmento de un polipéptido retiene al menos una función del polipéptido.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "inhibir la función de CFTR" se refiere a inhibir cualquier función de una molécula CFTR a través de cualquier medio, incluyendo, inhibición del transporte de ion cloruro e inhibición de la expresión de la molécula de CFTR.

Tal como se utiliza en el presente documento, las expresiones "ácidos nucleicos" y "secuencias de nucleótidos" incluyen moléculas de ADN (p.ej., ADNc o ADN genómico), moléculas de ARN (p.ej., ARNm), combinaciones de ADN y moléculas de ARN y moléculas ADN/RNA híbridas y análogos de moléculas de ADN o ARN.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente. Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a un animal, preferentemente un mamífero incluyendo un no primate (p.ej., vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón) y un primate (p.ej., mono, como por ejemplo, mono cinomolgo, y ser humano), y más preferentemente un ser humano. En un modo de realización preferente, el sujeto es un ser humano. En un modo de realización, el término "sujeto" excluye los sujetos  
15 que padecen o diagnosticados de diarrea secretora (aguda).

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la prevención, reducción, mejora o eliminación de un síntoma o complicación de d-SII. La expresión "prevención, reducción, mejora o eliminación de un síntoma de d-SII" en el contexto de la presente invención se refiere a al menos uno de los  
20 siguientes: prevención de d-SII antes de que se presente, por ejemplo, en pacientes que han padecido d-SII en el pasado, pero que se encuentran en ese momento en un período de remisión; eliminación de d-SII establecido (según se determina, por ejemplo, por el retorno de una frecuencia de defecación normal); eliminación de dolor asociado con d-SII; reducción de un síntoma no deseado de la enfermedad tal como se manifiesta en virtud de una disminución de la gravedad de un estado de d-SII existente; eliminación o reducción de una o más medicaciones utilizadas para tratar al sujeto. La reducción del síntoma no deseado se puede determinar por ejemplo midiendo la  
25 frecuencia de defecación, determinando la consistencia de las heces, determinando la presencia de urgencia, determinando el dolor asociado con d-SII en comparación con un tratamiento anterior. El término que se define en el presente documento abarca cualquier grado de reducción de la severidad de un síntoma, incluso si alguno de los síntomas persiste en un nivel bajo más aceptable (control). Dicha reparación puede ser evidente por una reducción de la frecuencia de defecación, una mayor consistencia de las heces, una menor presencia de urgencia y menos dolor.  
30

Dado que d-SII va siempre acompañado de otros síntomas no relacionados con la diarrea, como molestias abdominales, dolor, hinchazón, fatiga, alteraciones del sueño, disfunción sexual, cefaleas, fibromialgia (dolor muscular), dispepsia (dolor o molestias en el abdomen superior), dolor de pecho, síntomas urinarios o ginecológicos, ansiedad y depresión, la reducción de al menos uno de estos síntomas también queda incluida en la expresión  
35 "prevención, reducción, control o eliminación de un síntoma o complicación de d-SII."

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del agente terapéutico que es suficiente para tener como resultado el tratamiento de d-SII, prevenir el avance de d-SII, causar regresión del d-SII, o potenciar o mejorar el(los) efecto(s) terapéutico(s) de otros agentes terapéuticos administrados para tratar o prevenir d-SII.

40 Se presenta la siguiente serie de Ejemplos con un fin ilustrativo.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: PREPARACIÓN DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

A continuación se describen procedimientos ilustrativos para la fabricación y empaquetado de diferentes formulaciones farmacéuticas de la composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri* de acuerdo con la  
45 presente invención.

##### 1A. PERLAS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO ENCAPSULADAS

A continuación, se ofrecen descripciones detalladas de la fórmula de lote y los procedimientos empleados para preparar la formulación de perlas encapsuladas con revestimiento entérico de la composición de polímero de proantocianidina sobre la base de esferas de azúcar. Cada cápsula de gelatina de cubierta dura presentó un  
50 contenido de 250 mg de perlas con revestimiento entérico de la composición de polímero de proantocianidina. Se empaquetaron las cápsulas en botes de PAD con un contenido de dieciséis (16) cápsulas de 250 mg cada una. La formulación de la composición de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico presentó un contenido de 17,3 % (p/p) de grano desigual (esferas de azúcar de 40/60 de malla, Paulaur, lot #60084060), 64,5 % de composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, 1,5 % de hidroxipropilmetil celulosa (Methocel E5 Premium, Dow Chemical Co., lot #MM9410162E), 0,5 % de Opadry transparente (Colorcon, lot #S83563), 14,5 % de  
55 "EUDRAGIT® L 30D" (Rohm Tech., lot #1250514132), 1,45 % de citrato de trietilo (Morflex, lot #N5X291),

monoestearato de glicerilo (Imwitor-900, Rohm Tech, lot #502-229), y agua purificada (USP).

Se preparó la solución de revestimiento estratificado que contenía la composición de polímero de proantocianidina añadiendo hidroxipropilmetil celulosa y la composición de polímero de proantocianidina a agua purificada (USP) y mezclando hasta quedar disueltas. Se cargaron los granos desiguales en la cubeta de producto de la procesadora de lecho fluidizado (NiorPrecision Coater). A continuación, se estratificó la solución de polímero sobre los granos desiguales por pulverización de la solución sobre los granos desiguales fluidizados a una temperatura de lecho objetivo de 30-35 °C. Una vez completada la estratificación con polímero de proantocianidina, se aplicó una capa de sellado utilizando Opadry transparente (preparado por mezclado de Opadry transparente con agua purificada Agua purificada, USP) a una temperatura de lecho objetivo de 30-35 °C. Después de aplicar la capa de sellado, se descargaron los microgránulos y se tamizaron a través de mallas de 1000 µ y 425 µ y se volvieron a cargar las esferas mayores de 425 µ y menores de 1000 µ en la procesadora de lecho fluidizado. Mientras tanto, se preparó una solución de revestimiento entérico mezclando citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo con agua que había sido calentada a 65 °C y mezclando después esta solución con "EUDRAGIT® L 30D-55". A continuación, se pulverizó la solución de revestimiento entérico resultante sobre las esferas estratificadas en una procesadora de lecho fluidizado, a una temperatura de lecho 30-35 °C, hasta que se estratificó toda la solución de revestimiento entérico sobre las perlas. Sobre la base de los resultados del ensayo de HPLC que indicó que la composición de polímero de proantocianidina estaba presente en una concentración de 52,9 %, se cargaron a mano las perlas con revestimiento entérico en una cápsula de gelatina de cubierta dura de tamaño 0 para proporcionar una dosis de 250 mg y después se empaquetaron en botes de PAD adecuados con una tapa revestida por inducción con calor.

TABLA 1: FÓRMULA DE LOTE

Producto: Perlas de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico	
Tamaño de lote: 578,0 g	
Materia prima	Cantidad utilizada por lote
Esferas de azúcar desiguales, NF (40/60) 1	100,0 g
Composición de polímero de proantocianidina	372,8 g
Hidroxipropilmetil celulosa E5, USP (K29/32)	8,7 g
Opadry transparente (YS-1-19025A)	2,9 g
"EUDRAGIT® L 30D-55" (30 % sólidos)	279,4 g
Citrato de trietilo, NF	8,4 g
Monoestearato de glicerilo	1,4 g
Agua, USP (Eliminada durante el tratamiento)	1284,8 g

#### 1B. PERLAS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO ENCAPSULADAS

A continuación, se describe la fórmula y los procedimientos utilizados para preparar formulaciones de perlas con revestimiento entérico encapsuladas que no contienen esferas de azúcar desiguales. Una formulación contiene 83,3 % p/p de composición de polímero de proantocianidina, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 14,5 % p/p de "EUDRAGIT® L 30D-55", 1,9 % p/p de citrato de trietilo y un 0,34 % de monoestearato de glicerilo.

Primero, se aplicó una capa de sellado sobre las perlas con una solución al 5% de Opadry transparente en una procesadora de lecho fluidizado Aeromatic MP-1 de 16 litros con una columna Wurster de 50 mm. Los parámetros del revestimiento para la aplicación de la capa 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 del aire de 2,5 Bar. Después de aplicar la capa de sellado, se descargaron las perlas y se tamizaron para obtener perlas mayores de 425 µ y menores de 1000 µ. Se volvieron a cargar las perlas de tamaño apropiado en la procesadora de lecho fluidizado para aplicar el revestimiento entérico. Para cada 1000 gramos de las perlas de la composición de polímero de proantocianidina, se preparó una suspensión de revestimiento 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. Se preparó la suspensión agitando suavemente la suspensión de "EUDRAGIT® L 30D-55" de forma continua y, en un recipiente por separado, suspendiendo y homogenizando el citrato de trietilo y el talco en agua purificada. A continuación, se añadió la mezcla de citrato de trietilo/talco a la suspensión de "EUDRAGIT® L 30D-55", y se agitó la dispersión de revestimiento resultante durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación. Se revistieron las perlas en una procesadora de lecho fluidizado con los siguientes parámetros: la temperatura de entrada fue 42 °C a 47 °C; la temperatura de salida fue de 28 °C a 34 °C; el volumen del aire fue 30-40 CMH; la velocidad de pulverización fue 612 gramos/minuto; y la presión del aire fue 2,5 Bar. Se cargaron las perlas con revestimiento entérico resultantes en una cápsula de gelatina de cubierta dura de tamaño 0.

## 1C. PARTÍCULAS DE POLVO Y GRÁNULOS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO

A continuación, se describe un procedimiento para formular la composición de polímero de proantocianidina como polvo o gránulos con revestimiento entérico (microesferas con un diámetro de 300-500µm) o bien en cápsulas de gelatina de cubiertas duras o bien suspendido en una solución oral. Se preparan las partículas de polvo de la composición de polímero de proantocianidina por mezclado del polvo con alta cizalla de la composición de polímero de proantocianidina e hidroxipropilmetil celulosa en una mezcladora/granuladora de alta velocidad. Se preparan los gránulos de la composición de polímero de proantocianidina por pulverización de polivinil pirrolidona sobre el polvo en la mezcladora/granuladora de alta velocidad de manera que las partículas en polvo se aglomeran para formar gránulos más grandes. Utilizando un equipo de lecho fluidizado, se revisten los gránulos o el polvo con una capa de sellado de Opadry transparente (mezclado con agua) y después se aplica el revestimiento entérico "EUDRAGIT® L 30D" como una dispersión acuosa que contiene 30 % p/p de sustancia polímero de metacrilato deshidratado, al que se añade 0,7 % de lauril sulfato sódico NF (SLS) y 2,3 % de polisorbato 80 NF (Tween™ 20) como emulsionantes, a lo que se añaden plastificantes, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo, para mejorar la elasticidad del revestimiento. La composición final del polvo con revestimiento entérico es 81,8 % p/p de la composición de polímero de proantocianidina, 1,5 % p/p de hidroxipropilmetil celulosa, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 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 revestimiento entérico es 81,8 % p/p de composición de polímero de proantocianidina, 10 % de polivinil pirrolidona, 1,5 % p/p de hidroxipropilmetil celulosa, 0,5 % p/p de Opadry transparente, 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.

Se pueden cargar los gránulos o partículas de la composición de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico en una cápsula de gelatina de cubierta dura en una cantidad que proporcione una dosis adecuada.

También se pueden suspender las partículas de polvo o los gránulos de la composición de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico en una solución para administración oral, en particular para administración pediátrica. La solución de suspensión se prepara humedeciendo 2 gramos de hidroxipropilmetil celulosa en 97,8 ml de agua destilada y 0,2 gramos de Tween™ 80; mezclando esta preparación hasta que queda homogénea por sonicación, calentando la solución a 40 °C y agitándola durante tres horas; y a continuación, añadiendo los gránulos o partículas de polvo de la composición de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico a la solución homogénea.

## 1D. COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO

A continuación, se describe un procedimiento para formular la composición de polímero de proantocianidina con un diluyente como comprimidos con revestimiento entérico. Para cada comprimido de 350 mg, se granulan 250 mg de la composición de polímero de proantocianidina con 7 mg de carboximetil celulosa sódica reticulada ("AC-DI-SOLTM") y suficiente masa de celulosa microcristalina ("AVICELTM PH 200/300") para obtener una masa total de 350 mg. Se mezclan estos ingredientes durante 20 a 30 minutos en una mezcladora V. Al cabo de 20 a 30 minutos de mezclado, se añaden 1,75 mg de estearato de magnesio y se combina la mezcla durante 4 a 5 minutos más. Se comprime el granulado resultante sobre una prensa para tabletas rotatoria utilizando troqueles cóncavos de 5/16 pulgadas. Se aplica sobre los comprimidos una mezcla revestimiento entérico preparada a partir de 250 gramos de "EUDRAGIT® L 30D-55", 7,5 gramos de citrato de trietilo, 37,5 gramos de talco y 205 gramos de agua. A continuación, se colocan los comprimidos en una revestidora de bombo perforada (p.ej. el sistema "ACCELACOTA™") y se pone en rotación a 15 rpm a 40 °C. Se pulveriza la formulación de revestimiento entérico utilizando las siguientes condiciones: temperatura del aire de entrada 44 °C-48 °C, temperatura del aire de salida 29 °C-32 °C, temperatura de producto 26 °C-30 °C, una tobera mezcladora de 1 mm, velocidad de bombo de 30 a 32 rpm, flujo de aire de 30-32 CFM y presión de pulverizado de 1,37 bar (20 psi). Finalmente, se curan los comprimidos durante 30 minutos mientras el bombo gira a 15 rpm con una temperatura del aire de entrada de 60 °C y, a continuación, después de apagar el calor, se hacen girar los comprimidos a 15 rpm hasta que se enfrían los comprimidos a temperatura ambiente.

## IE. COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO

Se llevó a cabo un procedimiento para formular la composición de polímero de proantocianidina sin diluyente como comprimidos con revestimiento entérico, tal como se describe a continuación. Se produjo la composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo IF, más adelante. Se prepararon comprimidos de 125 mg mezclando 99,6 % p/p de la composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible con 0,40 % p/p de estearato de magnesio durante dos minutos y a continuación, se comprimió directamente el material en comprimidos de 125 mg en una prensa rotatoria utilizando troqueles cóncavos normales redondos de ¼ pulgadas de diámetro para obtener una dureza de comprimido de 4-10 Kp.

Se sometieron a ensayo los comprimidos núcleo y se observó que tenían una dureza media (n=10) de 4-10 Kp, una friabilidad (n=20) de menos de 0,7 %, un peso de comprimido medio (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 superior a 20 minutos.

Se preparó la dispersión de revestimiento mezclando, por cada 100 gramos de comprimidos, 22,22 gramos de una suspensión al 30 % p/p de "EUDRAGIT® L 30D-55", mantenida en suave agitación con una mezcla de 0,67 gramos de citrato de trietilo, 1,67 gramos de talco y 20,44 gramos de agua purificada que había sido mezclada hasta quedar homogénea. Se agitó de manera continua la dispersión de revestimiento para evitar su sedimentación.

- 5 Se revistieron los comprimidos (en lotes de 100.000) con la dispersión de revestimiento en un bombo Compu-Lab 24 pulgadas/30 l. Se sacudieron los comprimidos en el bombo a una velocidad de 3-5 rpm y se precalentaron a una temperatura de 35°C a 40 °C. Se aplicó la dispersión del revestimiento entérico sobre los comprimidos para una ganancia de peso de 6 % a 8 % con los siguientes parámetros: una temperatura de entrada de 45 °C a 65 °C; una temperatura de salida del aire de 27 °C a 34 °C; una temperatura de producto de 28° C a 32 °C; una velocidad del bombo de 8-14 rpm; un flujo de aire de 180 a 240 CHM; una presión de pulverización del aire de 0,68 – 1,37 bar (10-20 psi –libras por pulgada cuadrada); una velocidad inicial de pulverización de 3 a 4 gramos/min/kg; y una velocidad de pulverización final de 8 gramos/min/kg. A continuación, se curaron los comprimidos durante 30 minutos en el bombo con una temperatura de entrada de 45 °C a 50 °C y una velocidad del bombo de 3 a 5 rpm. Finalmente, se dejó enfriar los comprimidos a temperatura ambiente en el bombo a una velocidad del bombo de 3 a 5 rpm. Se cargaron 4 de los comprimidos de 125 g en una cápsula de gelatina de color naranja sueco opaco de tamaño 0.

- 20 Se sometieron a ensayo los comprimidos de la composición de polímero de proantocianidina con revestimiento entérico para determinar la uniformidad del contenido, la liberación de fármaco, el análisis microbiológico y la estabilidad y se llevaron a cabo también algunas pruebas analíticas durante el procedimiento. En los estudios de estabilidad, la composición del polímero de proantocianidina permaneció estable al cabo de seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente, así como en condiciones aceleradas de temperatura y humedad. Finalmente, se sometieron a ensayo los comprimidos núcleo y se observó que tenían una dureza media (n=10) de 4-10 Kp, friabilidad (n=20) de menos de 0,7 %, un peso de comprimido medio (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) de no más de 20 minutos.

#### 1F. COMPRIMIDOS DIRECTAMENTE COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO

- 25 Se llevó a cabo la formulación de la composición de polímero de proantocianidina, sin diluyente como comprimidos con revestimiento entérico tal como se describe a continuación. Se aisló la composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible tal como se describe en Ejemplo 2, más adelante. Se prepararon los comprimidos núcleo triturando 250 mg de la composición de polímero de proantocianidina por comprimido (aproximadamente 16 kg en total) en una máquina Quadro Cornil con un tamiz 024R (30 de malla) y mezclando después la composición triturada en una mezcladora doble de cáscara de 56,6 litros (2 pies cúbicos) Patterson Kelley. Se añadió 1 mg de estearato de magnesio (Spectrum Quality Products, Inc., New Brunswick, N.J.) por comprimido a la composición en la mezcladora y se mezcló durante 2 minutos. A continuación, se comprimó la mezcla en comprimidos de 251 mg (que contenían 250 mg de la composición de polímero de proantocianidina) en una prensa de tabletas rotatoria hasta una dureza del comprimido de 8-15 Kp y una friabilidad de menos de 0,5 %.

- 35 Se preparó la dispersión de revestimiento mezclando primero, en un primer recipiente, 25 g (7,5 g sólidos) de dispersión "EUDRAGIT® L 30D-55" (Huls America, Inc., Somerset, N.J.) (peso dado por cada 115 gramos de comprimidos revestidos). Se preparó la dispersión del pigmento añadiendo sucesivamente y con agitación constante en un segundo recipiente 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 sólidos) de dispersión blanca (pigmento) (Warner-Jenkinson, Inc., St. Louis, Mo.), y después 1,05 g de citrato de trietilo (Morflex, Inc., Greensboro, N.C.). A continuación, se homogeneizó la mezcla durante 15 minutos o hasta que quedó homogénea. Mientras se agitaba lentamente, se añadió la dispersión de pigmento a la dispersión de "EUDRAGIT® L 30D-55" y después se agitó durante 30 minutos antes de la pulverización. Se mantuvo en agitación durante el procedimiento de pulverización para evitar la sedimentación.

- 45 Se revistieron los comprimidos en lotes de 50.000 en un bombo Compu-Lab 24 pulgadas/30 l con los siguientes ajustes: 0,68 – 1,37 bar (10-20 psi) de presión del aire de atomización; 35 °C-60 °C temperatura del aire de entrada en el bombo; 12,7 a 15,24 cm (5 a 6 pulgadas) de distancia de la punta de la tobera al lecho del comprimido; y 4/2 separaciones/toberas. Después de introducir los comprimidos en el bombo, se sacudió el bombo a una velocidad de 3 a 5 rpm y se calentó a 40 °C. A continuación, se pulverizaron los comprimidos para una ganancia de peso de 11 a 13 % con los siguientes parámetros: 27 °C-33 °C de temperatura de salida objetivo (para alcanzarla a los diez minutos de pulverización), velocidad del bombo de 8 a 12 rpm; flujo de aire 180-240 CFM; y una velocidad de pulverización de 2-5 g/min/kg. Después de conseguir la ganancia de peso deseada, se apagó el calor y se sacudió el bombo a 3-5 rpm hasta que los comprimidos se enfriaron por debajo de 30 °C.

- 55 Se encapsularon los comprimidos en cápsulas de gelatina DB de color naranja sueco opaco tamaño AA (Capsugel, Greenwood, S.C.).

Se produjeron también comprimidos de 500 mg tal como se ha descrito, con la excepción de que cada revestimiento fue realizado en lotes de 25.000 comprimidos para una ganancia de peso de 8 a 10 %.

**Ejemplo 2: AISLAMIENTO DE COMPOSICIÓN DE POLÍMERO DE PROANTOCIANIDINA DIRECTAMENTE COMPRIMIBLE**

Se aisló una composición de polímero de proantocianidina directamente comprimible (utilizada para preparar las formulaciones de los Ejemplos 1E y 1F anteriores) del látex de la planta *Croton lechleri* del siguiente modo:

- 5 Se mezclaron 460 litros de látex de *Croton lechleri* con 940 litros de agua purificada durante diez minutos y a continuación, se dejó en reposo durante toda la noche (12 horas) a 4°C. Se bombeó el sobrenadante rojo en un tanque de retención y se descartó el residuo. A continuación, se extrajo el sobrenadante con 200 litros de n-butanol por mezclado durante diez minutos y después se dejó que se separaran las fases. Se descartó la fase de n-butanol y se extrajo la fase acuosa dos veces más con 200 litros de n-butanol cada vez. Después de la extracción, se concentró la fase acuosa por ultrafiltración utilizando una membrana de límite 1kD (una membrana de celulosa con baja unión de proteína), y a continuación se secó el material retenido en una secadora de bandeja a aproximadamente 37°C (±2°C).

- 15 Para la purificación por cromatografía de columna, se disolvieron 6 kg del extracto secado en 75 litros de agua purificada y se agitó durante 90 minutos. Se cromatografió el material disuelto en un sistema de cromatografía de dos columnas que consistía en una columna de CM-Sefarosa de 35 litros (una resina de intercambio catiónico débil) y una columna de L-20 de 70 litros (una resina de exclusión de tamaño) conectadas en serie. Se cargó el material en la columna de CM-Sefarosa, se lavó con 140 litros de agua purificada y, a continuación, se eluyó en una columna de LH-20 con 375 litros de acetona al 30 %. En este punto, se desconectaron las dos columnas y se eluyeron las composiciones de polímero de proantocianidina de la columna de LH-20 con 250 litros de acetona al 45 %. Se recogieron las fracciones en botes de 10 litros y se llevó un seguimiento con un detector de UV a 460 nm. Se agruparon las fracciones que contenían material que tenía una absorbancia detectable a 460 nm y se concentraron por ultrafiltración utilizando una membrana de límite 1 kD (una membrana de celulosa con baja unión de proteína). Se secó el material retenido utilizando un evaporador rotatorio en un baño de agua a aproximadamente 37°C (±2°C).

- 25 Se sometió a ensayo la composición de polímero de proantocianidina para determinar su compresibilidad directa. Se colocaron porciones de 250 mg de la composición de polímero de proantocianidina, en ausencia de aglutinantes o excipientes, en una máquina de comprimir y a continuación, se prensó en comprimidos de diversos grosores (es decir, cuanto mayor fue la presión sobre la composición para formar un comprimido con ella, más fina fue el comprimido resultante). A continuación, se determinó la dureza de los comprimidos a través de una prueba de dureza convencional. Se determinó la friabilidad de los comprimidos que tenían una dureza de 8-15 kp tal como se describe en USP 23 <1216>. La friabilidad fue inferior a 0,5 % de pérdida de peso.

**Ejemplo 3: COMPONENTES, COMPOSICIÓN Y FABRICACION DE UN MEDICAMENTO****3A. MEDICAMENTO**

- 35 El medicamento, crofelemer, consiste en un comprimido(s) de 125 mg con revestimiento entérico, encapsulado en una cápsula de gelatina naranja sueco opaco de tamaño 00 y rellena de nuevo con celulosa microcristalina. Cada cápsula contiene 1, 2, o 4 comprimidos con revestimiento entérico. El comprimido consiste en 99,93 % de crofelemer y 0,07 % de estearato de magnesio y está revestido con un copolímero de ácido metacrílico.

**3B. COMPONENTES DE PRODUCTO DE FÁRMACO**

- 40 Crofelemer está distribuido por Napo Pharmaceuticals, Inc., y se fabrica en conformidad con las Buenas Prácticas de Fabricación actuales (cGMP). El estearato de magnesio es el fabricado por Mallinckrodt (o equivalente) y satisface las especificaciones para el estearato de magnesio descritas en 27 USP/NF. El estearato de magnesio tiene la certificación del fabricante sobre su origen de fuente vegetal. La celulosa microcristalina es la fabricada por FMC (o equivalente) y satisface las especificaciones para celulosa microcristalina descritas en 27 USP/NF. Se emplea celulosa microcristalina tanto de alta densidad como de baja densidad. El copolímero de ácido metacrílico es el fabricado por DeGussa con el nombre comercial Eudragit® (L30-D55) y satisface las especificaciones para el copolímero de ácido metacrílico, tipo C, descritas en 27 USP/NF. El citrato de trietilo es el fabricado por Morflex (o equivalente) y satisface las especificaciones para el citrato de trietilo descritas en 27 USP/NF. El talco es el fabricado por Whittaker, Clark and Daniels (o equivalente) y satisface las especificaciones para talco descritas en 27 USP/NF. El agua purificada es la suministrada por el fabricante de medicamentos y satisface las especificaciones para agua purificada descritas en 27 USP/NF. Las cápsulas de gelatina dura de tamaño 00, de color naranja sueco opaco y las tapas son los suministrados por Capsugel, Inc. (Greenwood, SC). El fabricante certifica que las cápsulas están fabricadas de gelatinas que satisfacen los requerimientos del Formulario Nacional actual (NF) para gelatina en conformidad con cGMP.

**3C. COMPOSICIÓN DE MEDICAMENTO**

- 55 En la Tabla 2 y la Tabla 3, se describen la composición de los núcleos de comprimido y el comprimido con revestimiento entérico, respectivamente. Se ajusta la cantidad de crofelemer y estearato de magnesio sobre la base de la potencia anhidra de la sustancia fármaco, que corrige el contenido en humedad del crofelemer. La ganancia de peso tras el revestimiento es aproximadamente 10 %. Los intervalos de tamaño de lote clínico oscilan entre 100.000

y 150.000 de comprimidos con revestimiento entérico. A continuación, se colocan 1, 2, o 4 comprimidos con revestimiento entérico en una cápsula de tamaño 00 y se vuelven a rellenar con celulosa microcristalina para ajustar los pesos de cada concentración de cápsula y el placebo.

Tabla 2: Composición de medicamento núcleos de comprimido de 125 mg

Ingrediente	Calidad	Fin	Composición cuantitativa	mg/dosis unitaria teórico
Crofelemer	cGMP	Activo	99,93 %	125 mg
Estearato de magnesio	27 USP/NF	Lubricante	0,07 %	0,13 mg
Total			100 %	125,13 mg

5 Tabla 3: Composición de medicamento con revestimiento entérico. Comprimidos de 125 mg

Ingrediente	Calidad	Fin	Composición cuantitativa	mg/dosis unitaria teórico
Comprimido de crofelemer	cGMP	Activo	90,0 %	125,13 mg
Eudragit® L- 30 D55	27 USP/NF	Revestimiento	7,4 %	34,5 mg (10,4
Citrato de trietilo	27 USP/NF	Plastificante	0,8 %	1,05 mg
Talco	27 USP/NF	Dispersión	1,8 %	2,6 mg
Agua purificada*	27 USP/NF	Disolvente	N/A*	21,9 mg
Total			100 %	136,4 mg

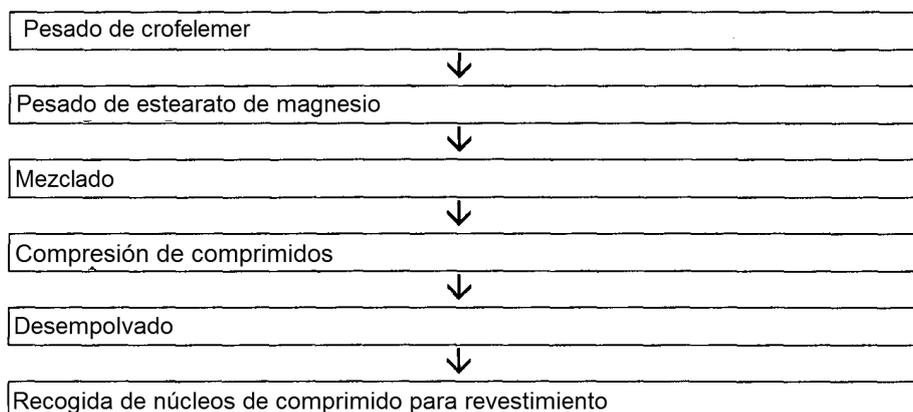
\*El agua purificada se elimina durante el procedimiento

### 3D. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO

#### I. FABRICACIÓN DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO

10 Antes de la fabricación se pone a disposición una cantidad suficiente de crofelemer y estearato de magnesio, sobre la base de la potencia de crofelemer, en condiciones anhidras para ajustar la cantidad de humedad. Se introduce crofelemer en la mezcladora y se tamiza el estearato de magnesio para añadirlo después al crofelemer. Se mezclan crofelemer y estearato de magnesio, se toma una muestra de la mezcla representativa y se determina el rendimiento. El rendimiento debe estar comprendido entre  $100 \pm 3$  %. No se determina la uniformidad de la mezcla, salvo que sea necesario, ya que la mezcla es 99,9 % activa. Se comprime directamente la mezcla en una prensa de tabletas rotatoria, utilizando troqueles cóncavos redondos de 1/a pulgada. Se desempolva los núcleos de comprimido acabados y se colocan en un recipiente en espera de revestimiento. Antes de comenzar el ciclo de fabricación, se realizan ciclos de pre-producción para ajustar la velocidad y la compresión de la prensa para satisfacer los objetivos de peso del núcleo de comprimido, grosor y dureza. Asimismo, se mide la friabilidad y la disgregación. Durante el ciclo de fabricación, se toman muestras de núcleos de comprimido a intervalos periódicos para asegurar que los comprimidos siguen satisfaciendo los objetivos de peso de comprimido, grosor y dureza. Se toman núcleos de comprimido representativos al principio, en medio y al final del ciclo de producción para la realización de pruebas adicionales de dureza, grosor, peso, friabilidad y disgregación. El peso medio del núcleo de comprimido debe estar dentro de un  $\pm 5$  % del peso objetivo del núcleo de comprimido. Se reconcilia número de núcleos de comprimido, núcleos de comprimido muestra, residuos de núcleo de comprimido y residuos de la mezcla y se calcula el porcentaje contabilizable. El porcentaje de contabilidad no debe ser menos de 95 % ni más de 103 %. 25 A continuación, se presenta un esquema del procedimiento de fabricación de un núcleo de comprimido.

#### Esquema de procedimiento de fabricación de un núcleo de comprimido

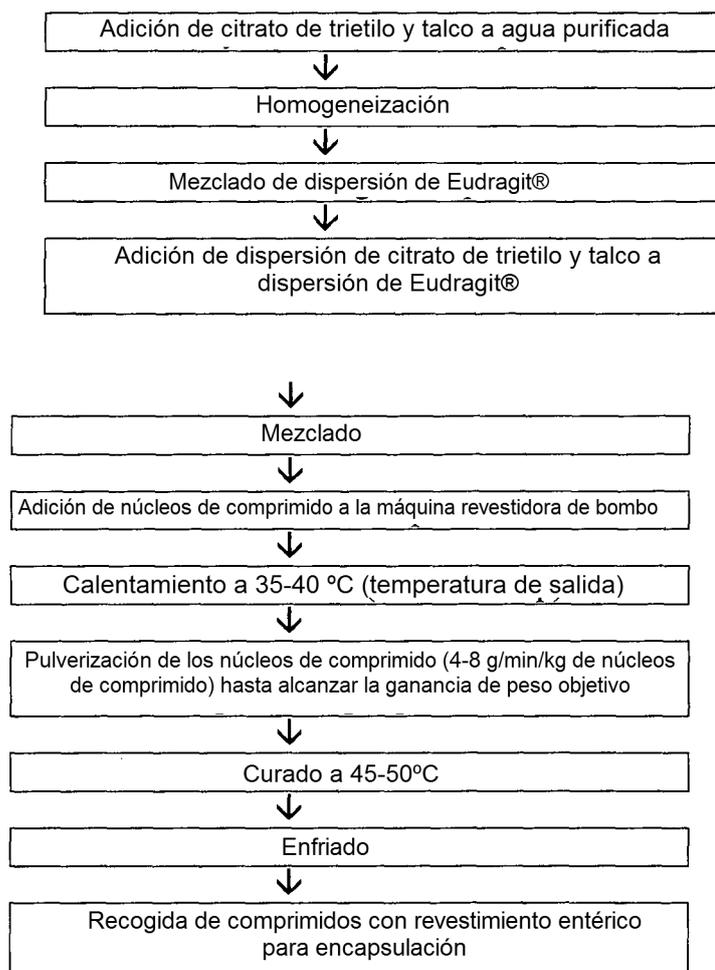


## II. REVESTIMIENTO DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO

Se calcula la cantidad de Eudragit®, citrato de trietilo, talco y agua purificada y se ponen a disposición sobre la base de una ganancia de peso nominal de núcleo de comprimido de 10 %. Se carga agua purificada en un recipiente adecuado equipado con una mezcladora de alta cizalla. Se añaden el citrato de trietilo y talco al recipiente y se mezcla hasta que queda homogéneo. En un recipiente por separado, equipado con una mezcladora de hélice, se carga la dispersión de Eudragit® y se mezcla. Se añade el citrato de trietilo y la dispersión de talco a la dispersión de Eudragit® y se agita de forma continua a lo largo del procedimiento de pulverización. Se ajustan los parámetros de la máquina revestidora de bombo pertinentemente y se cargan las líneas con la dispersión de revestimiento. Se cargan los núcleos de comprimido en el bombo de revestimiento y se calienta a entre 35 y 40°C al mismo tiempo que se sacude el bombo de revestimiento. Una vez que se alcanza temperatura, se registra el peso medio de los núcleos de comprimido y se calcula el peso de comprimido revestido objetivo. A continuación, se pulverizan los núcleos de comprimido y se comprueba su peso de forma periódica hasta satisfacer la ganancia de peso objetivo. Se lleva un seguimiento a intervalos frecuentes de la velocidad de pulverización objetivo (4 a 8 g/min/kg de los núcleos de comprimido), la temperatura de salida objetivo (35 a 40°C) y la temperatura de entrada. Se curan los comprimidos durante 30 minutos a entre 45 y 50°C y después se enfrían. Se toman muestras con revestimiento entérico representativas para las pruebas. El peso medio del comprimido con revestimiento entérico debe estar dentro de un  $\pm 5\%$  del peso objetivo del comprimido con revestimiento entérico.

Se determina el peso de los comprimidos con revestimiento entérico, las muestras de comprimido con revestimiento entérico y la cantidad teórica de comprimidos con revestimiento entérico y se calcula el porcentaje de rendimiento contabilizable. El porcentaje de rendimiento contabilizable no debe ser inferior a 95 % ni superior a 103 %. A continuación se ilustra un procedimiento de revestimiento por pulverización de un núcleo de comprimido.

## Esquema de procedimiento de revestimiento por pulverización de un núcleo de comprimido



## III. FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO ENCAPSULADOS

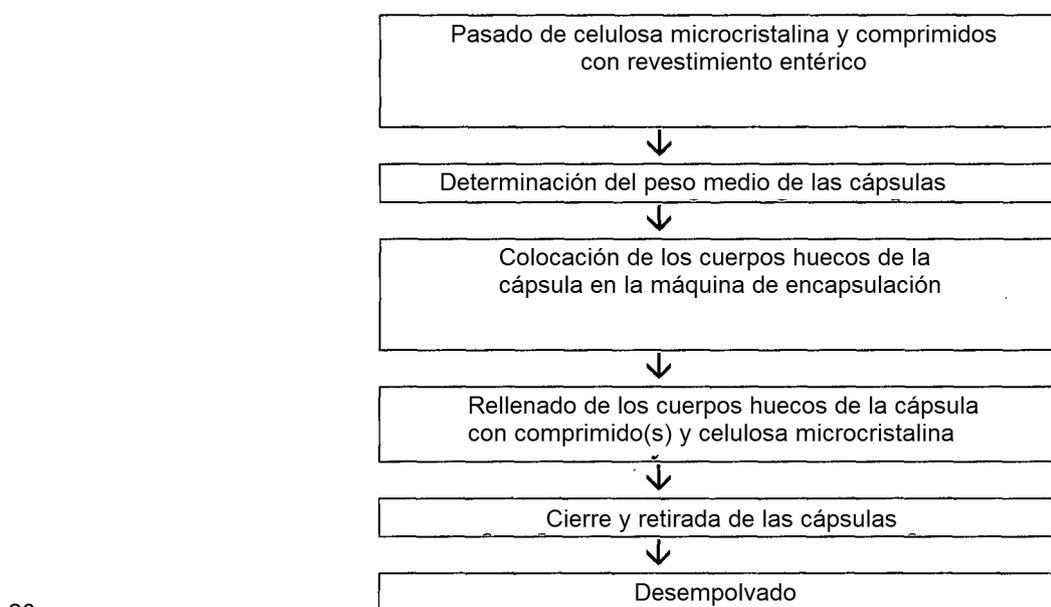
Se ponen a disposición por separado los comprimidos con revestimiento entérico y celulosa microcristalina para la encapsulación de cada concentración de cápsula. Se calcula la cantidad de celulosa microcristalina que se va a

encapsular para conseguir un peso de cápsula nominal de 600 a 800 mg dependiendo de la forma de dosificación exacta (125 mg, 250 mg, o 500 mg). Se calcula el peso medio de las cápsulas sobre la base de una media de 100 cápsulas. Se rellenan las cápsulas utilizando una máquina para encapsular semiautomática provista de piezas de recambio de tamaño 00 y se ajusta para entregar una cantidad apropiada de comprimidos y celulosa microcristalina.

5 Se realizan ciclos de pre-producción para ajustar el peso de carga de la bandeja, el número de vueltas de la apisonadora, y el número de veces de apisonamiento para satisfacer el peso de cápsula en bruto objetivo (la cubierta de cápsula más los comprimidos y la celulosa microcristalina). Se prepara cada bandeja colocando los cuerpos huecos de cápsula en la bandeja de cápsula. Se rellena cada cuerpo hueco de cápsula con la cantidad objetivo de comprimidos y celulosa microcristalina para conseguir el relleno objetivo. Se colocan las tapas sobre los

10 cuerpos y se cierran. Se retiran las cápsulas de la bandeja y se desempolvan. Se recoge la cápsula compuesta de cada bandeja y se pesa para la prueba durante el procedimiento y de estabilidad final. El peso medio de la cápsula está dentro del  $\pm 5\%$  del peso objetivo de la cápsula. A continuación, se repite el procedimiento hasta rellenar el número de cápsulas deseado. Se recogen las cápsulas dañadas, el residuo de comprimidos con revestimiento entérico y el residuo de celulosa microcristalina para la reconciliación de producto final. Se envía un compuesto de las cápsulas acabadas para la prueba de estabilidad. Se reconcilia el número de cápsulas acabadas, de cápsulas de muestra, de cápsulas dañadas y de residuo de sustancia de fármaco y se calcula el porcentaje contabilizable. El porcentaje contabilizable no debe ser inferior a 95 % ni superior a 103 %. A continuación, se muestra un esquema de la encapsulación de comprimidos con revestimiento entérico.

#### Esquema de encapsulación de comprimidos con revestimiento entérico



#### EJEMPLO 4: EFECTO DE LA COMPOSICIÓN DE POLÍMERO DE PROANTOCIANIDINA CON REVESTIMIENTO ENTÉRICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO DE DIARREA

##### 4A. TRATAMIENTO

25 El estudio consistió en un estudio de 16 semanas, multicéntrico, Fase 2, aleatorizado, doble ocultación, controlado con placebo en sujetos con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (d-SII). Se asignó de forma aleatoria doscientos cuarenta y seis (246) pacientes, que se ajustaban a la definición de d-SII según los criterios de diagnóstico de Roma II de SII a cuatro grupos: placebo, 125 mg dos veces al día, 250 mg dos veces al día y 500 mg dos veces al día. El estudio consistió en un período de exploración sin tratamiento de 2 semanas, un período de tratamiento con ocultación de 12 semanas, seguido de un período de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas.

30 Durante el período de exploración de 2 semanas, los pacientes registraron diariamente información sobre sus síntomas de d-SII mediante un sistema telefónico de tonos diariamente. Dicha información incluyó datos sobre el dolor y las molestias abdominales, la frecuencia de defecación, la consistencia y la urgencia. Si el sujeto seguía ajustándose a los criterios de inclusión al final del periodo de exploración, y la información recogida en el diario durante el período de exploración indicó que presentaban d-SII activo [frecuencia de defecación diaria media  $\geq 2$ ; puntuación de dolor  $\geq 1$ ; consistencia de las heces  $\geq 3$  (escala de Lickert de 5 puntos para el dolor y la consistencia)], los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos de acuerdo con el esquema de aleatorización central generado por ordenador.

Durante el período de tratamiento con doble ocultamiento de 12 semanas, los pacientes siguieron registrando de forma diaria y semanal las evaluaciones a través de un sistema telefónico de tonos diariamente, previas instrucciones. Se pasó consulta a los pacientes cada 4 semanas durante el período de tratamiento para evaluar el estudio, momento en el cual recibieron medicación de estudio adicional.

- 5 Durante el período de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas, los pacientes continuaron registrando de forma diaria y semanal una evaluación.

Resultados:

- 10 No hubo episodios adversos serios relacionados con el fármaco. Los índices de episodios adversos fueron similares en todos los grupos de dosis, tal como se muestra en la Tabla 4. No hubo diferencias relacionadas con fármaco o relacionadas con la dosis en estreñimiento.

Tabla 4: Resumen de episodios adversos<sup>1</sup>

	Placebo	125 mg dos veces día	250 mg dos veces día	500 mg dos veces día
No. Pacientes/Grupo	61	62	59	62
No. Pacientes con ≥ 1 EA	14	12	15	15
No. de EA de GI		10	10	10
<b>Episodio GI</b>				
Distensión abdominal	0	1	0	1
Dolor abdominal	1	2	1	2
Abdomen sensible	0	0	1	0
Estreñimiento	1	3	2	1
Diarrea	1	2	1	0
Boca seca	0	0	0	2
Eructación	0	0	0	1
Flatulencia	1	1	3	1
Hematoquecia	0	0	1	0
Hemorroides	0	1	0	0
Náusea	3	0	1	1
Urgencia	0	0	0	1
<b>No. de otros EA</b>				
Otros episodios (> 1EA/grupo)	11	12	15	14
Mareo	1	0	3	0
Cefalea	2	2	1	3
Ansiedad	2	0	0	1
Insomnio	0	0	2	1
Sarpullido	<u>1</u>	<u>2</u>	0	0
<sup>1</sup> posiblemente, probablemente o quizá relacionados.				

- 15 En general, crofelemer 125 mg dos veces al día, tal como se muestra en la Tabla 5, presentó una respuesta coherente entre la mayoría de los criterios de valoración de eficacia en mujeres. Pareció haber una menor eficacia en los hombres; sin embargo, el tamaño del grupo era demasiado reducido (13-16/grupo) como para analizarlo por separado. Dado que crofelemer no produjo estreñimiento, las puntuaciones acerca de la consistencia se aproximaron a lo normal y no fueron diferentes a las de placebo. En todos los demás criterios de valoración (frecuencia, urgencia, alivio adecuado y dolor) se observó una mejora de la actividad de un mes a otro, y durante el período de seguimiento sin tratamiento de 2 semanas los síntomas empezaron a acercarse a los niveles basales según lo esperado. Crofelemer 500 mg dos veces al día también tuvo un efecto estadísticamente significativo con respecto al dolor (0,48 de disminución en la puntuación de dolor; 22,44 % de aumento de los días sin dolor). Hubo valores atípicos de la enfermedad en 5 mujeres (tuvieron >9 defecación/día en el momento basal y hubo >3 de desviaciones típicas en comparación con la frecuencia media de defecación de todos las pacientes de sexo femenino asignadas aleatoriamente) que no eran representativas de la población con d-SII utilizada en este estudio, y fueron retiradas de los análisis presentados en este resumen.
- 20
- 25

Tal como se muestra en la Tabla 6, crofelemer a 250 mg y 500 mg dos veces al día tuvo un efecto apenas superior en la frecuencia y la consistencia que el grupo con placebo. Los sujetos tratados con crofelemer 500 mg dos veces al día tuvieron más de la mitad de aumento medio de defecaciones al día en frecuencia de defecación en comparación con el placebo; la consistencia media de las heces fue 0,22 puntos mayor (más cercana a la consistencia suelta) en comparación con el placebo.

Tabla 5: Eficacia de Crofelemer 125 mg dos veces al día en mujeres

<b>Criterio de valoración (<math>\Delta</math> con respecto a Placebo)</b>	<b>Resultados<sup>1</sup></b>
Puntuación de consistencia	-0,03
Frecuencia (defecación /día)	-0,7
Días sin urgencia	11,2 %
Puntuación del dolor	-0,42
Días sin dolor	12,76 %*
Alivio adecuado	16 %
<sup>1</sup> Resultados mes 3; análisis de casos observados, habiendo sacado de todos los grupos los casos atípicos de la enfermedad (valor basal medio de frecuencia >9 defecación/día).	
*estadísticamente significativo a $p < 0,05$ .	

Tabla 6: Efectos de Crofelemer 250 y 500 mg dos veces al día en la consistencia de las heces y la frecuencia de defecación

<b>Criterio de valoración (<math>\Delta</math> con respecto al Placebo)</b>	<b>250 mg dos veces al día<sup>1</sup></b>	<b>500 mg dos veces al día<sup>1</sup></b>
Puntuación de consistencia	0,19	0,22
Frecuencia (defecación/día)	0,24	0,60
<sup>1</sup> resultados del mes 3; análisis de casos observados, habiendo sacado de todos los grupos los casos atípicos de la enfermedad (valor basal medio de frecuencia >9 defecación/día).		

Tal como se puede apreciar en la Figura 4, las pacientes de sexo femenino tratadas con crofelemer 125 mg dos veces al día presentaron un descenso clínicamente significativo de la frecuencia de defecación. El uso de crofelemer condujo a un descenso de más de un movimiento intestinal al día. La mejora de mes a mes en la frecuencia de la defecación contrastó con el efecto del placebo disminuyendo en el mes dos, momento en el que los valores empezaron a aproximarse al valor basal. Cuando comenzó el período sin tratamiento al final del tercer mes, las pacientes dejaron de tomar crofelemer y el efecto empezó a alejarse, según lo esperado.

Tal como se puede apreciar en la Figura 5, crofelemer produjo un aumento de los días sin urgencia. En el mes 3, se observó un aumento de 35,1 % de los días sin urgencia en el grupo de crofelemer frente a un aumento de 23,9 % de los días sin urgencia observado en el grupo de placebo. Se observó una mejora mes a mes de forma general. El efecto placebo alcanzó el máximo el mes dos y descendió de forma abrupta cuando los valores empezaron a aproximarse al valor basal. Cuando empezó el período sin tratamiento al final del mes tres, las pacientes dejaron de tomar crofelemer y el efecto empezó a alejarse según lo esperado.

Tal como se puede apreciar en la Figura 6, la administración de crofelemer produjo un aumento del porcentaje de pacientes que notificaron un alivio adecuado de los síntomas de d-SII. Dado que d-SII comprende un grupo de síntomas, el criterio de valoración de alivio adecuado es una evaluación global realizada por el paciente en cuanto al funcionamiento del tratamiento para solucionar los síntomas de d-SII. Crofelemer 125 mg dos veces al día causó un aumento del 16 % de alivio adecuado de los síntomas de d-SII en comparación con el grupo de placebo. Según el análisis, se produjo una mejora de mes a mes en la actividad de crofelemer, es decir, cuanto más tiempo tomó el paciente crofelemer, mayor alivio de los síntomas se observó. Tal como se apreció con otros criterios de valoración, el efecto del placebo alcanzó el máximo en el mes dos y descendió después.

El SII con predominancia de diarrea se diferencia de muchas enfermedades intestinales funcionales por la íntima asociación del dolor con los cambios en los hábitos intestinales. Tal como queda definido en los Criterios para el diagnóstico de SII de Roma II, el dolor debe estar asociado con hábitos intestinales anómalos y la mejora de los hábitos intestinales debería estar asociada con una mejora del dolor. En este estudio, los autores de la invención midieron el dolor según una puntuación en una escala de 5 puntos, en la que 0 era ausencia de dolor y 5 dolor agudo; así como la presencia de días de dolor. Tal como se muestra en la Figura 4 y la Figura 5, las pacientes de sexo femenino tratadas con crofelemer (125 y 500 mg dos veces al día) presentaron un descenso clínica y estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) tanto en la puntuación del dolor como en los días sin dolor. El efecto guarda bastante coherencia con lo observado en los resultados de la puntuación del dolor semanales, tal como se presenta

en la Figura 6. Este efecto sobre el alivio del dolor fue inesperado y sorprendente.

5 En conclusión, crofelemer a 125 mg dos veces al día fue seguro y su administración tuvo como resultado una mejora en los criterios de valoración de dolor, alivio adecuado, frecuencia y urgencia en sujetos de sexo femenino. Crofelemer a 250 y 500 mg dos veces al día fue seguro y, en comparación con el placebo, pareció empeorar los síntomas diarreicos de consistencia y frecuencia. Crofelemer a 125 y 500 mg dos veces al día produjo un descenso estadísticamente significativo tanto en la puntuación del dolor como en los días sin dolor en pacientes de sexo femenino con d-SII.

#### EJEMPLO 5: INVESTIGACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE CROFELEMER

10 Para seguir investigando el mecanismo de acción de crofelemer, se evaluó crofelemer a 10 y 100 mg/ml en un panel seleccionado de ensayos de liberación de citoquina celular (IL-1 $\alpha$ ; liberación de PGE2 inducida por TNF- $\alpha$  e inducida por IL-1; IFN- $\gamma$ ; IL-2, IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL-10 y TNF- $\alpha$ ) y ensayos moleculares (ensayos de enzima COX-1 COX-2, y ensayos de unión a receptor glucocorticoide, serotonina 5HT3,  $\delta$ -opioide,  $\kappa$ -opioide,  $\mu$ -opioide, y opioide no selectivo. Se sometió a ensayo crofelemer también en ensayos de citotoxicidad en correspondencia con ensayos de liberación de citoquina inducida por ConA- y LPS-, así como en correspondencia con ensayos de liberación de pGE  
15 inducida por TNF- $\alpha$  e IL-1-.

20 Crofelemer presentó una inhibición significativa (> 50 %) en los ensayos de liberación de citoquina IFN- $\gamma$ ; IL-2, IL-4; IL-6; IL-8; IL-10 y TNF- $\alpha$  así como en los ensayos de liberación de PGE2 inducida por TNF- $\alpha$  e inducida por IL-1- a 10 y 100 mg/ml (es decir, todos los ensayos de liberación de citoquina a excepción de IL-5). Crofelemer también desplegó una significativa actividad citotóxica en los ensayos de citotoxicidad de PGE2 inducida por ConA e inducida por IL-1-, lo que indica que los ensayos de liberación de citoquina mediada por ConA (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4 y IL-10) y el ensayo de liberación de PGE2 inducida por IL-1- se pueden deber a toxicidad general.

Asimismo, tanto 10 como 100 mg/ml de crofelemer causaron una inhibición de 73 % y de 100 % en los ensayos de enzima COX1 y COX2 respectivamente.

**REIVINDICACIONES**

1. Crofelemer formulado para su administración con una posología de 50 mg al día a 750 mg al día para su uso en el tratamiento de dolor asociado con d-SII o molestias abdominales asociadas con d-SII.
- 5 2. El crofelemer para el uso de la reivindicación 1, en el que el crofelemer se extrae de *Croton* spp. o de *Calophyllum* spp.
3. El crofelemer para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el crofelemer es crofelemer con revestimiento entérico.
4. El crofelemer para el uso de la reivindicación 3, en el que el crofelemer se formula para administración oral en una cantidad comprendida entre 50 mg al día y 750 mg al día.
- 10 5. El crofelemer para el uso de la reivindicación 4, en el que el crofelemer se formula para administración en una cantidad de 250 mg al día.
6. El crofelemer para el uso de la reivindicación 4, en el que el crofelemer se formula para administración a 125 mg.
7. Una cantidad de crofelemer con protección entérica para su uso en el tratamiento de dolor o molestias abdominales asociadas con d-SII, en el que la cantidad está comprendida entre 50 mg al día y 750 mg al día y el medicamento se formula para administración oral.
- 15 8. La cantidad para el uso de la reivindicación 7, en el que la cantidad de crofelemer es 250 mg al día.
9. La cantidad para el uso de la reivindicación 7, en el que crofelemer se fórmula para administración a 125 mg.
10. La cantidad para el uso de la reivindicación 1 o 7, en el que el medicamento es para el tratamiento de una mujer.

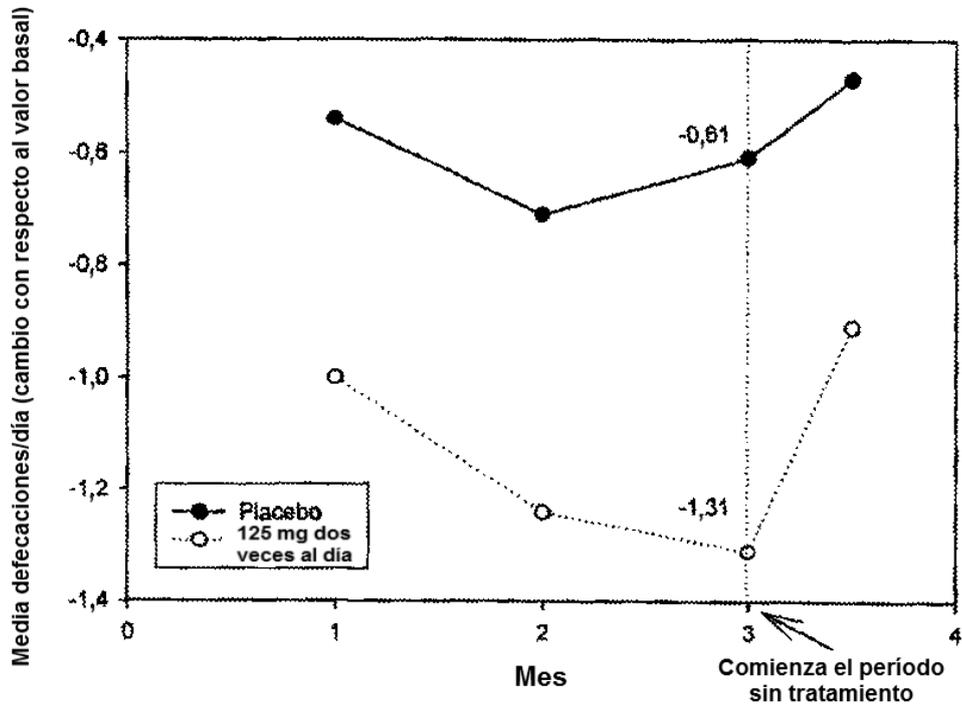


FIG. 1

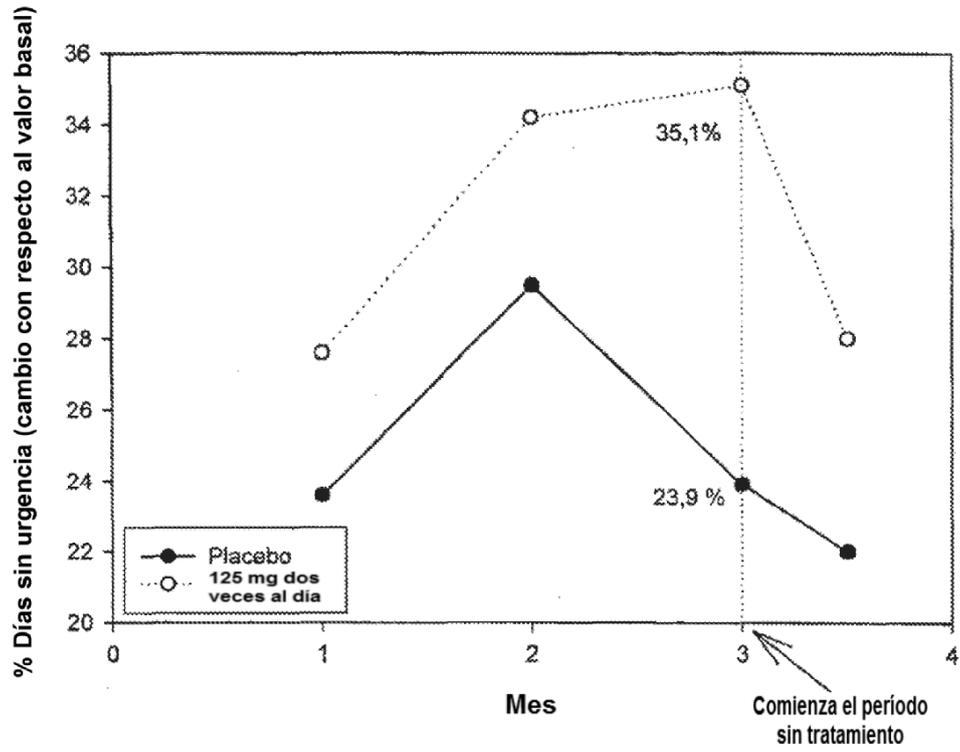


FIG. 2

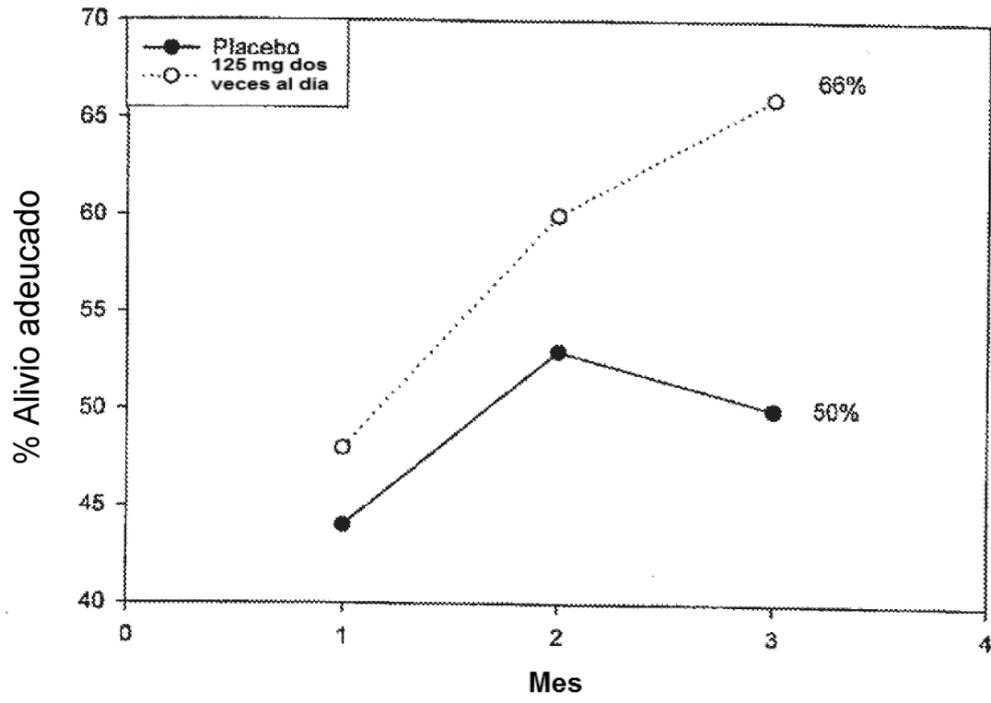


FIG. 3

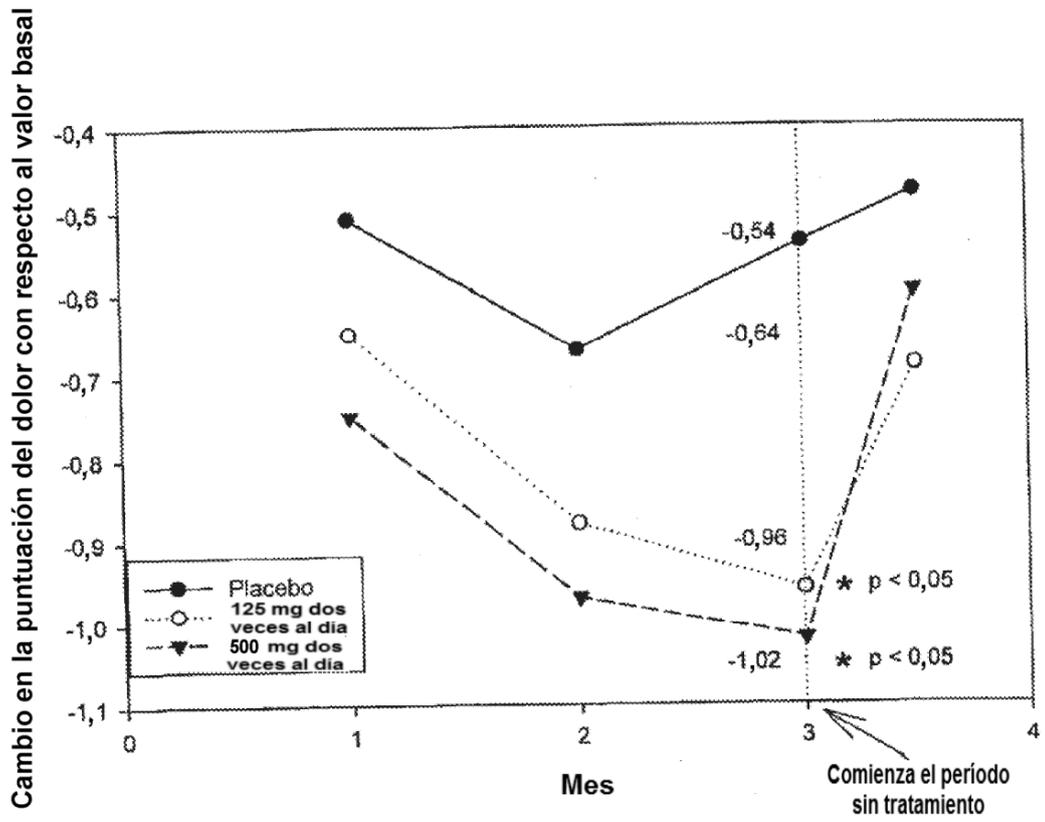


FIG. 4

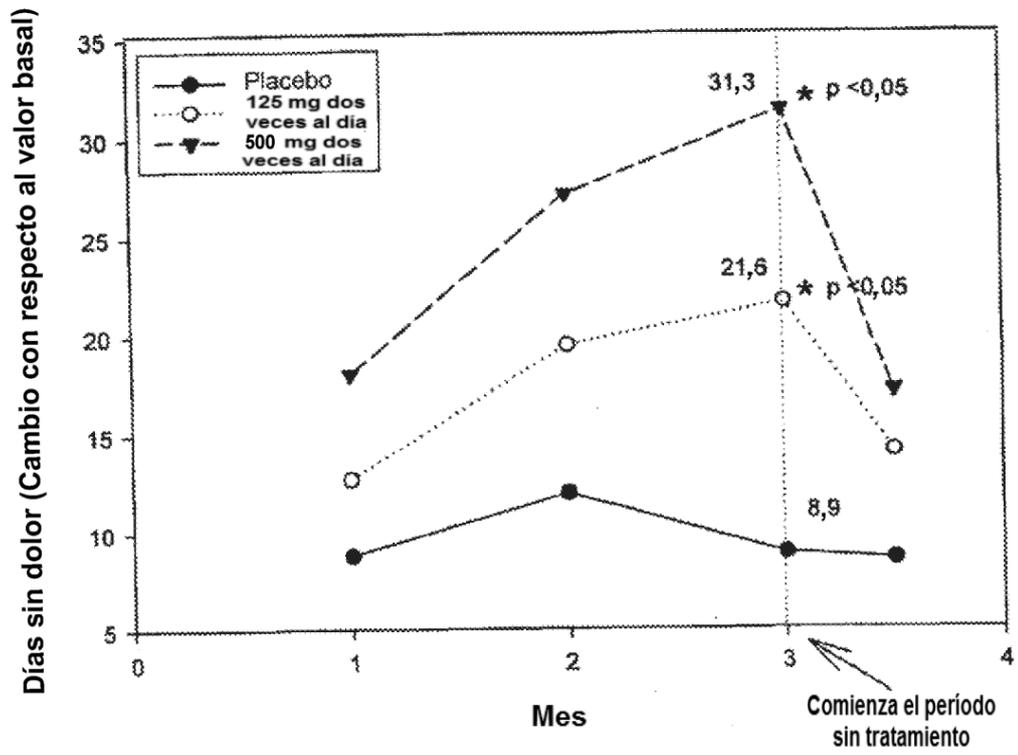


FIG. 5

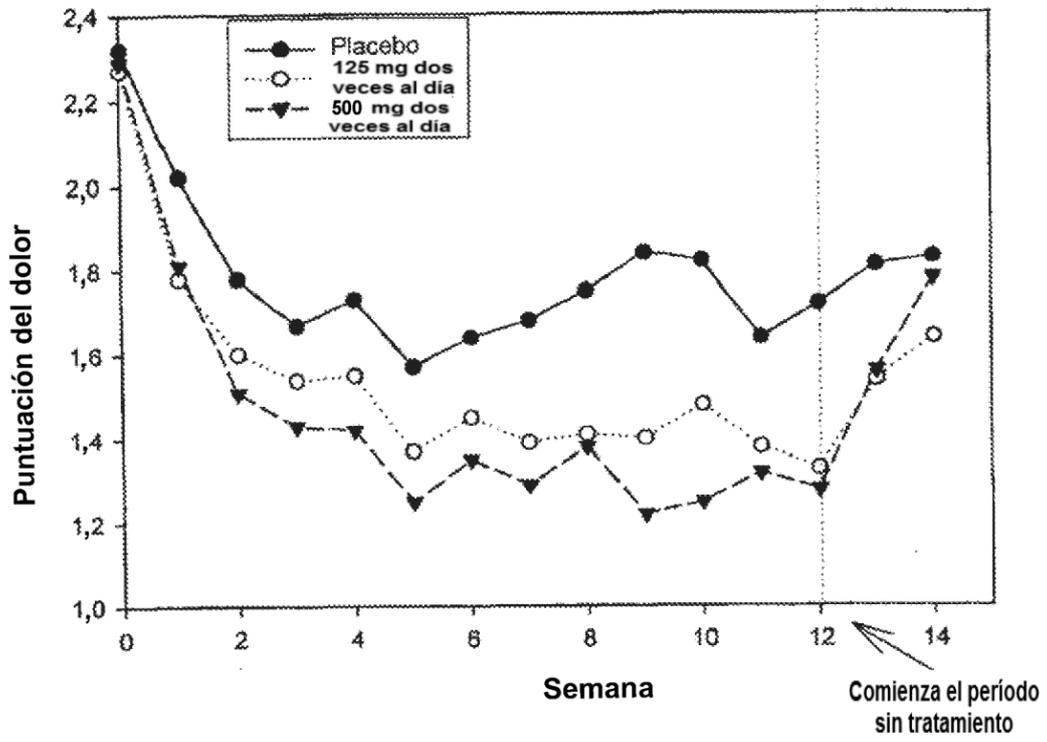


FIG. 6

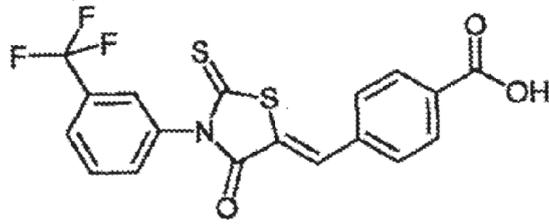


Figura 7A

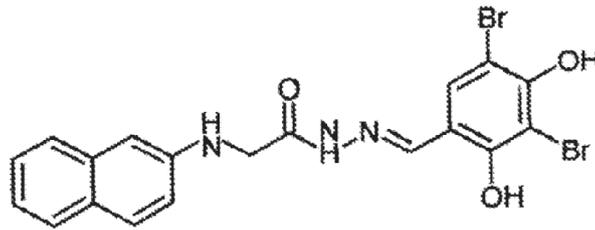


Figura 7B

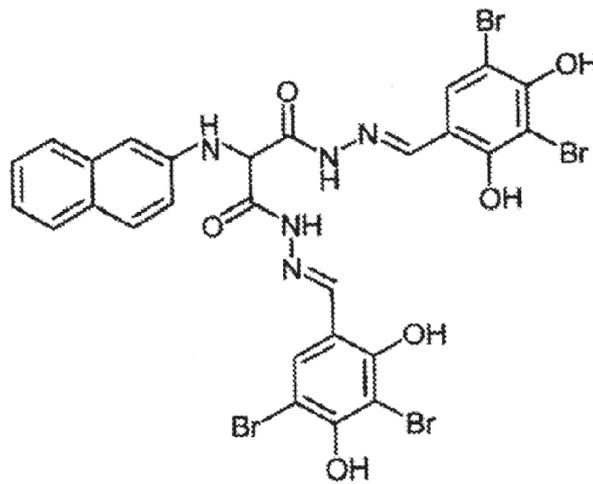


Figura 7C

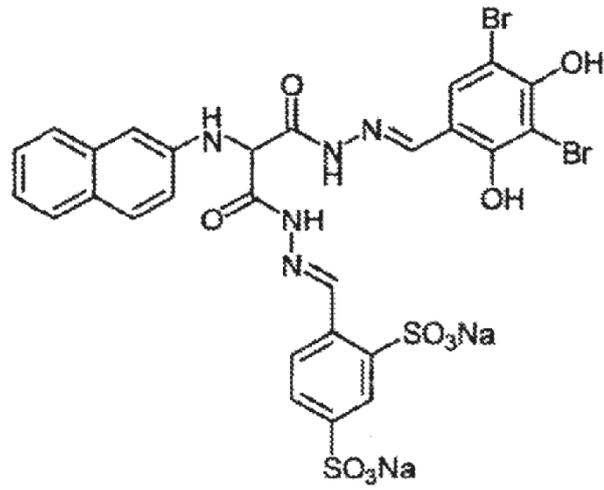


Figura 7D

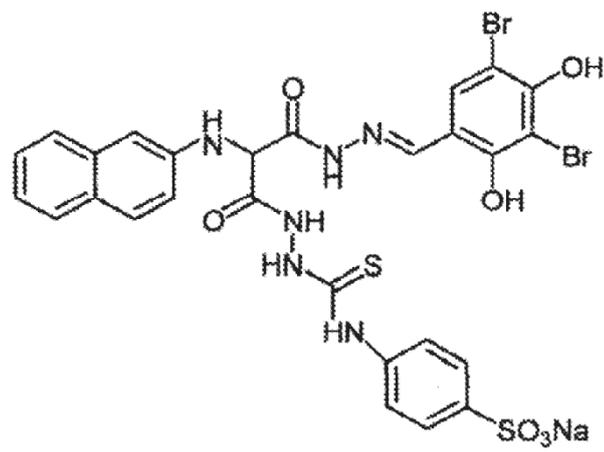


Figura 7E

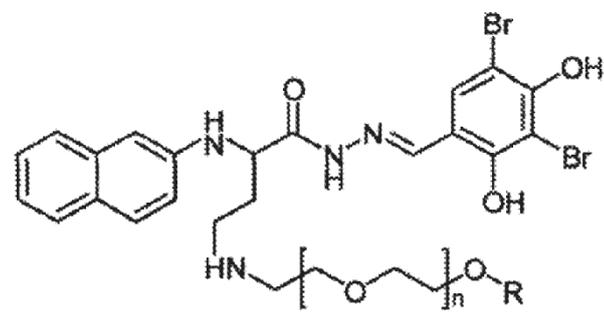


Figura 7F

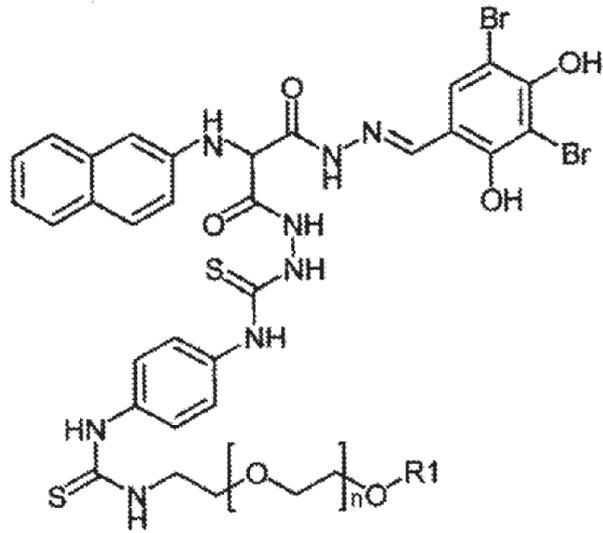


Figura 7G

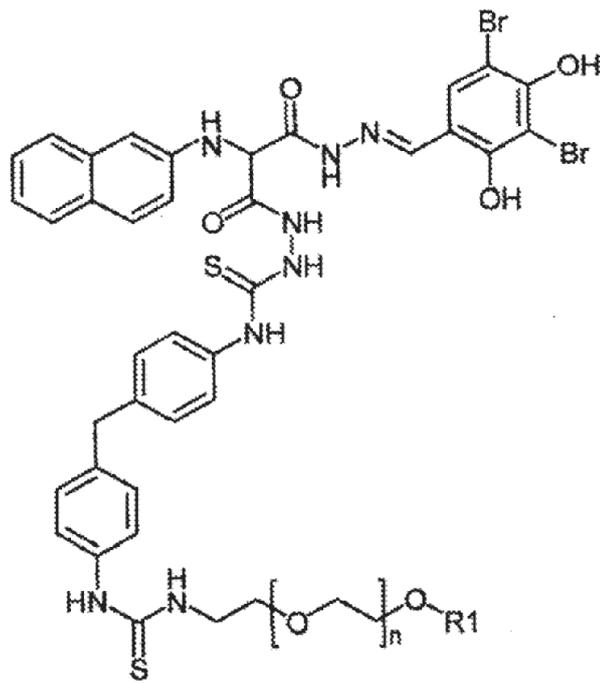


Figura 7H