

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 435**

51 Int. Cl.:

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2011 PCT/US2011/058549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12058664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011 E 11837249 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2632550**

54 Título: **Procedimientos y composiciones de tratamiento de la diarrea asociada al VIH**

30 Prioridad:

**19.01.2011 US 201161434379 P
22.11.2010 US 416249 P
02.11.2010 US 409335 P
31.10.2010 US 408622 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2017

73 Titular/es:

**NAPO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
185 Berry Street Suite 1300
San Francisco, CA 94107, US**

72 Inventor/es:

**FORBES, WILLIAM;
BORTEY, ENOCH;
KING, STEVEN y
CHATURVEDI, PRAVIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 435 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

Procedimientos y composiciones de tratamiento de la diarrea asociada al VIH

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º: 61/408.622, presentada el 31 de octubre de 2010; la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º: 61/409.335, presentada el 2 de noviembre de 2010; la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º: 61/416.249, presentada el 22 de noviembre de 2010; y la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º: 61/434.379, presentada el 19 de enero de 2011.

Antecedentes

- 10 La diarrea sigue siendo un problema importante para los sujetos infectados por VIH en la era de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA), repercutiendo negativamente en la calidad de vida, a pesar del amplio uso de antidiarreicos. Las causas son muchas e incluyen la enteropatía por VIH, el sobrecrecimiento de agentes microbianos inusuales, la malignidad de patógenos entéricos comunes y los efectos adversos de la terapia TARGA por sí misma (Kartalija 1999).

- 15 Aunque las definiciones y los procedimientos de notificación varían, se estima que aproximadamente la mitad de todos los sujetos con VIH-SIDA tendrá diarrea en algún momento durante su enfermedad. Aunque la incidencia de la diarrea no cambió durante la introducción de TARGA, las etiologías de la diarrea cambiaron significativamente con un aumento de causas no infecciosas y una disminución de las causas infecciosas oportunistas.

- 20 El tratamiento de la diarrea ayudará en la mejora de la eficacia global de las terapias con fármacos antivíricos, así como la calidad de vida y el control de la pérdida de peso en sujetos VIH positivos. La diarrea puede dar como resultado el cumplimiento antirretrovírico reducido y/o la necesidad de conmutar regímenes antirretrovíricos. La diarrea también se ha asociado a una reducción de los niveles de fármacos antirretrovíricos, indicando que el tratamiento adecuado mejorará la absorción de los medicamentos ARV. Sobre la base toda la población, la adhesión a los regímenes de tratamiento con fármacos y el mantenimiento de los niveles de ARV adecuadas son importantes para minimizar el desarrollo de cepas del virus resistentes a fármacos. Por tanto, la diarrea relacionada con fármacos en sujetos VIH positivos representa una importante y no satisfecha necesidad clínica que requiere un tratamiento más eficaz. Las terapias prescritas actualmente solamente son eficaces parcialmente o están plagadas de efectos secundarios inaceptables tales como estreñimiento y potencial de adicción. El desarrollo de un fármaco para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH con un bajo potencial de interacciones farmacológicas, efectos sobre el metabolismo de fármacos o abuso potencial proporcionaría un beneficio importante para los sujetos infectados por el VIH.
- 30

Sumario

En el presente documento se desvelan procedimientos de prevención, mejora y/o tratamiento de la diarrea. En una realización, los procedimientos presentados en el presente documento previenen, mejoran o tratan la diarrea asociada al VIH y la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA).

- 35 En un aspecto, en el presente documento se presentan procedimientos de tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.
- 40

- En un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de la consistencia de las heces en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.
- 45

- En un aspecto, en el presente documento se presentan procedimientos de mejora de la consistencia de las heces en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.
- 50

- En un aspecto, en el presente documento se presentan procedimientos para aliviar la diarrea acuosa en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día;
- 55

administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

- 5 En un aspecto, en el presente documento se presentan procedimientos de disminución del número de deposiciones por día en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

En una realización, la administración es entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 5 meses. En una realización, la administración es entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 6 meses. En una realización, la administración comprende aproximadamente 6 meses. En otra realización, la administración comprende 6 meses o más.

- 15 En una realización, la administración es entre aproximadamente 3 días y 5 meses. En una realización, la administración es entre aproximadamente 3 días y 6 meses.

En una realización, la mejora de los síntomas comienza el día 3.

En una realización, la mejora de los síntomas aumenta con una mayor duración de la administración después del día 3.

- 20 En una realización, el sujeto tiene ascendencia de raza blanca o hispana.

En una realización, el crofelémero se administra durante al menos 8 días.

En una realización, el crofelémero se administra entre 8 días y 24 semanas o 8 días y 26 semanas.

- 25 En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra uno o más de una disminución en el número de deposiciones por día, una disminución en el número de deposiciones acuosas por día, una mejora en la puntuación abdominal diaria para el dolor o malestar, una mejora en la puntuación para la consistencia diaria de las heces, una disminución en la puntuación de consistencia de las heces (de acuosas a consistentes), una disminución en el número de días por semana que los sujetos experimentaron urgencia, una disminución en el número de días por semana que los sujetos experimentaron incontinencia fecal o una disminución de las visitas no programadas por un empeoramiento significativo de la diarrea.

- 30 En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una mejora en la puntuación de la consistencia diaria de las heces.

En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución de la consistencia de las heces.

- 35 En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución en el número de deposiciones acuosas por día.

En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución en el número de deposiciones por día.

En una realización, los síntomas aumentados o disminuidos se miden a partir de una línea base.

- 40 En una realización, la administración es durante aproximadamente 5 meses. En otra realización, la administración es durante aproximadamente 6 meses.

En una realización, la administración es de aproximadamente 5 meses o más. En otra realización, la administración es de 6 meses o más.

En una realización, la administración es durante la duración de la infección por VIH.

- 45 En una realización, la respuesta al tratamiento aumenta después de que el crofelémero se haya administrado durante más de 4 meses.

Otras realizaciones se desvelan a continuación.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra sujetos con respuesta clínica en el cruce con fase sin placebo de la población de seguridad.

La Figura 2 muestra sujetos con respuesta en la consistencia de las heces en el cruce con fase sin placebo en la

población de seguridad.

La Figura 3 representa un análisis de subgrupo que muestra la diferencia de tratamiento en porcentaje de respondedores (crofelémero 125 mg dos veces al día frente a placebo) con intervalos de confianza y valores de p asociados.

5 Descripción detallada

Los procedimientos desvelados en el presente documento implicaron la administración de cantidades eficaces de un polímero de proantocianidina, por ejemplo, crofelémero, a sujetos que tienen, por ejemplo, diarrea asociada al VIH o diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA).

10 Las proantocianidinas son un grupo de taninos condensados. Los extractos en bruto de plantas medicinales, por ejemplo, *Pycnanthus angolensis* y *Baphia nitida*, han demostrado tener cualidades antidiarreicas en ensayos con animales (Onwukaeme y Anuforo, 1993, *Discovery and Innovation*, 5:317; Onwukaeme y Lot, 1991, *Phytotherapy Res.*, 5:254). Los extractos en bruto que contienen taninos, en particular extractos de vainas de algarroba y madera de castaño dulce, se han propuesto como tratamientos o profilácticos (Patente de los EE.UU. N.º 5.043.160; Patente Europea N.º 481.396).

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

25 Los polímeros de proantocianidina se encuentran en una amplia diversidad de plantas, en particular aquellas con un hábito de crecimiento leñoso (por ejemplo, *Croton* spp. y *Calophyllum* spp.). Un número de diferentes especies de árboles *Croton*, incluyendo *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, que se encuentra en América del Sur, producen una savia de látex viscoso de color rojo denominada Sangre de Drago o "sangre de dragón". La Patente de los EE.UU. N.º 5.211.944 describió por primera vez el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble acuosa de *Croton* spp. y el uso de la composición como agente antivírico (véase también Ubillas y col., 1994, *Phytomedicine*, 1:77). Se ha demostrado que la composición polimérica de proantocianidina tiene actividad antivírica contra una diversidad de virus, incluyendo, el virus sincitial respiratorio, el virus de la gripe, el virus paragripal y el virus del herpes. La Patente de los EE.UU. N.º 5.211.944 desvela también el aislamiento de una composición polimérica de proantocianidina soluble acuosa de *Calophyllum inophyllum* y el uso de esta composición como agente antivírico.

35 Las composiciones poliméricas de proantocianidina de ejemplo útiles en los procedimientos presentados en el presente documento se aíslan preferentemente a partir de un *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición polimérica de proantocianidina puede aislarse a partir de un *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante el procedimiento desvelado en la Patente de los EE.UU. N.º 5.211.944 o en Ubillas y col., 1994, *Phytomedicine* 1:77-106.

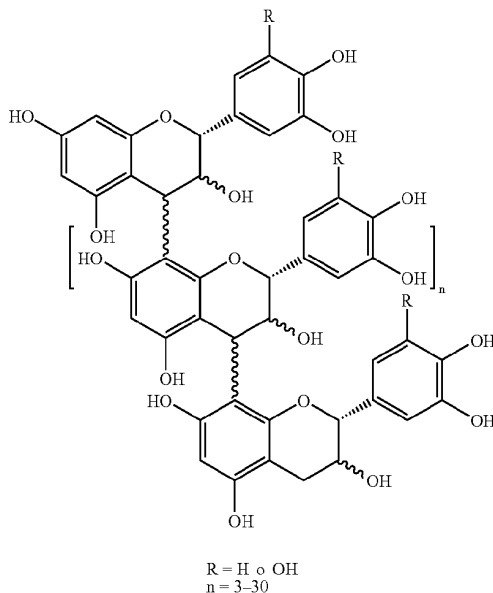
40 Las composiciones poliméricas de proantocianidina útiles en los procedimientos presentados en el presente documento también pueden realizarse *in vitro* usando técnicas de síntesis.

En una realización específica, una composición polimérica de proantocianidina útil en los procedimientos presentados en el presente documento es el crofelémero.

45 El crofelémero es una proantocianidina oligomérica extraída y purificada a partir del látex viscoso de color rojo de la planta *Croton lechleri* de la familia Euphorbiaceae. La planta está ampliamente distribuida en toda América Central y América del Sur tropical y es ampliamente reconocida por los etnobotánicos y los sanadores locales por sus propiedades medicinales (McRae 1988), incluyendo para el tratamiento de la diarrea. Se cree que el crofelémero ejerce su efecto antidiarreico a través del bloqueo luminal del canal de cloruro (Cl⁻) CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). El crofelémero ha demostrado actividad *in vitro* frente a la toxina del cólera, forskolina, LT de *E. coli* y la secreción de Cl⁻ mediada por la toxina TSa, y para normalizar la acumulación de electrolitos y fluido en los ratones tratados con CT (Gabriel 1999, Fischer 2004, Adam 2005) a través de sus efectos sobre el canal CFTR. El crofelémero también mejoró significativamente la diarrea secretora en los seres humanos debido al *E. coli* enterotoxigénico (DiCesare 2002), que también se cree que provoca diarrea secretora a través de la activación del CFTR (Kunzelmann 2002). Podría anticiparse que el bloqueo del canal CFTR tendrá consecuencias negativas en el hombre, incluso imitando la fibrosis quística. Sin embargo, el crofelémero no tiene prácticamente ninguna biodisponibilidad sistémica en los seres humanos. Cuando se estudió, los resultados indicaron que había poca o ninguna absorción de crofelémero desde el tracto GI y que el crofelémero era bien tolerado por los sujetos varones normales. Por tanto, el sitio de acción del crofelémero es tóxico en el tracto

gastrointestinal.

- 5 El crofelémero (CAS 148465-45-6) es una proantocianidina oligomérica de distintas longitudes de cadena derivada del *Croton lecheri* Sangre de Dragón de la familia Euphorbiaceae. El crofelémero tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 1500 dalton y aproximadamente 2900 dalton. Los monómeros que comprenden
- 5 crofelémero comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena del crofelémero varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 unidades con una longitud de cadena promedio de aproximadamente 8 unidades. La estructura del crofelémero se muestra a continuación.



En la que el n promedio = 6.

- 10 Otro procedimiento para aislar el crofelémero puede encontrarse en la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2005/0019389.

- 15 En otras realizaciones, un látex en bruto obtenido a partir de una especie de *Croton* o una especie de *Calophyllum* o un extracto obtenido a partir de una especie de *Croton* o una especie de *Calophyllum* son útiles en los procedimientos presentados en el presente documento. Se describen extractos de ejemplo en Persinos y col., 1979, *J. Pharma. Sci.* 68:124 y Sethi, 1977, *Canadian J. Pharm. Sci.* 12: 7.

- 20 "Mejorar", "mejoría", "mejora" o similar se refieren a, por ejemplo, una mejora detectable o un cambio detectable coherente con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente el 2 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 100 % o en un intervalo entre aproximadamente dos cualesquiera de estos valores. Dicha mejora o cambio pueden observarse en sujetos tratados en comparación con
- 25 sujetos no tratados con crofelémero, donde los sujetos no tratados tienen o son objeto de desarrollo de la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. La mejoría de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetivamente u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiados. La mejoría puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que el crofelémero se administre a un sujeto o se use en un ensayo u otro procedimiento descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los plazos descritos anteriormente o

- 30 La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, el nivel o la actividad biológica de una molécula o similares, se refiere, por ejemplo, a que el síntoma o actividad o similar aumentan o disminuyen de forma detectable. Dichos aumento o disminución pueden observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con crofelémero, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser de al menos aproximadamente el 2 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 100 %, el 150 %, el 200 %, el 250 %, el 300 %, el 400 %, el 500 %, el 1000 % o más o dentro de cualquier
- 35 intervalo entre dos cualesquiera de estos valores. La modulación puede determinarse subjetivamente u objetivamente. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que el crofelémero se administre a un sujeto o se use en un ensayo u otro

procedimiento descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los tiempos descritos anteriormente o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de crofelémero aproximadamente 2 semanas, 28 días, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos hayan recibido crofelémero.

- 5 La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelémero que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o el tratamiento de la diarrea, por ejemplo, la diarrea asociada al VIH.

10 Como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye organismos que son capaces de sufrir diarrea asociada al VIH o diarrea asociada a TARGA o que podrían beneficiarse de otra manera de la administración de crofelémero como se describe en el presente documento, tales como seres humanos y animales no humanos. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo mamíferos tales como primates no humanos, otros mamíferos, por ejemplo, roedores y ovejas, perro y vaca, en riesgo de diarrea asociada al VIH o diarrea asociada a TARGA. Un sujeto en riesgo de diarrea asociada al VIH o diarrea asociada a TARGA se entiende que incluye un sujeto en riesgo de desarrollar o contraer una infección por VIH

- 15 La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelémero que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o el tratamiento de la diarrea.

20 El término "administración" o "administración" incluye vías de introducción de crofelémero a un sujeto para realizar su función prevista. Los ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen la inyección, la oral, por inhalación, la vaginal, la rectal y la transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de comprimido o cápsula, inyección, inhalación, pomada o supositorio. La administración también puede ser mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. Dependiendo de la vía de administración, el crofelémero puede revestirse o disponerse en un material seleccionado para protegerlo de las condiciones naturales que pueden afectar perjudicialmente su capacidad para realizar su función prevista. El crofelémero puede administrarse solo o en combinación con cualquier otro agente o agentes como se han descrito anteriormente o con un vehículo farmacéuticamente aceptable o ambos. Se describen formas revestidas entéricas de ejemplo de crofelémero en, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. 7.556.831.

- 30 La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

35 Como será fácilmente evidente para un experto en la materia, la dosis *in vivo* útil y el modo particular de administración pueden variar dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero tratada, el compuesto particular empleado y/o el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la materia usando procedimientos farmacológicos habituales y en consulta con los datos presentados en el presente documento. Con respecto al crofelémero, puede ser ventajoso administrar 125 mg de crofelémero dos veces por día para el tratamiento de la diarrea acuosa si se desean menos heces acuosas durante más de una semana. También es ventajoso tratar con 500 mg dos veces por día si se desea una mejora en la consistencia de las heces.

El término "obtención" como en "obtención de crofelémero" tiene por objeto incluir la compra, la síntesis, el aislamiento, la extracción o la adquisición de crofelémero de otra manera.

- 45 La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelémero que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o el tratamiento de una indicación. En una realización, la indicación es la diarrea asociada al VIH.

Procedimientos de tratamiento

50 En el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento, prevención o alivio de la diarrea o los síntomas provocados por la infección por VIH o la terapia TARGA para la infección por VIH que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de crofelémero. La diarrea de ejemplo que puede tratarse o prevenirse usando los procedimientos presentados en el presente documento incluyen la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA).

55 En una realización, el tratamiento de la diarrea asociada a VIH incluye una mejora de los siguientes síntomas de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a TARGA, incluyendo, por ejemplo, una disminución en el número de deposiciones por día (frecuencia), una disminución en el número de deposiciones acuosas por día, una disminución en la frecuencia de los síntomas (urgencia, incontinencia fecal), una disminución en la gravedad de los síntomas (dolor o malestar abdominal), una disminución en la puntuación diaria de la consistencia de las heces (de acuosas a consistentes) o una disminución en la consistencia de las heces que conduce a heces consistentes a partir de heces

acuosas.

En una realización específica, el tratamiento se define como dos acuosas deposiciones o menos por semana. Más específicamente, el tratamiento se define como dos acuosas deposiciones o menos por semana durante al menos dos de las cuatro semanas de tratamiento con crofelémero.

- 5 En otras realizaciones específicas, el tratamiento también puede incluir, por ejemplo, una o más de una disminución en el número de deposiciones por día, una disminución en el número de deposiciones acuosas por día, una mejora en la puntuación abdominal diaria para el dolor o malestar, una mejora en la puntuación de la consistencia de las deposiciones diaria, una disminución en el número de días por semana que los sujetos experimentaron urgencia, una disminución en el número de días por semana que los sujetos experimentaron incontinencia fecal o una
- 10 disminución de las visitas no programadas por un empeoramiento significativo de la diarrea.

- En un aspecto, proporcionado en el presente documento procedimientos de tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo. El tratamiento de la diarrea puede incluir, por ejemplo, una o más de una disminución en el número de deposiciones por día, una
- 15 disminución en el número de deposiciones acuosas por día, una mejora en la puntuación abdominal diaria para el dolor o incomodidad, una mejoría en la puntuación de la consistencia de las deposiciones diaria, una disminución de la consistencia de las heces, una disminución en el número de días por semana que somete a la urgencia con experiencia, una disminución en el número de días por semana que somete a la incontinencia fecal con experiencia o una disminución en el no programado visitar por un empeoramiento significativo de la diarrea.

- En un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de la consistencia de las heces en un sujeto VIH positivo, en los que un sujeto se considera tratado si existe una mejora en la puntuación de la consistencia diaria de las heces y/o una disminución de la puntuación de la consistencia de las heces medida a lo largo del día o días o semanas. Esta disminución puede medirse a partir de una línea base. La línea base puede determinarse de días a una semana antes del tratamiento con crofelémero. El tratamiento comprende administrar de
- 20 aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

- En un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de mejora de la consistencia de las heces en un sujeto VIH positivo en los que un sujeto se considera tratado si existe una mejora en la consistencia de las heces y/o una disminución de la consistencia de las heces a lo largo del día o días o semanas. Este aumento puede medirse a partir de una línea base. La línea base puede determinarse de días a una semana antes del tratamiento con crofelémero. El tratamiento comprende administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg
- 30 por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

- En un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de alivio de la diarrea acuosa en un sujeto VIH positivo, en los que un sujeto se considera tratado si el sujeto experimenta una disminución en el número de deposiciones acuosas por día y/o durante días, una semana o semanas de administración del crofelémero. Esta disminución puede medirse a partir de una línea base. La línea base puede determinarse de días a una semana antes del tratamiento con crofelémero. El tratamiento comprende administrar de aproximadamente 250 mg a
- 40 aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

- En un aspecto, en el presente documento se presentan procedimientos de disminución del número de deposiciones por día, en los que un sujeto se considera tratado si existe una disminución en el número de deposiciones por día como se mide a partir de una línea base. La línea base puede determinarse de días a una semana antes del tratamiento con crofelémero. El tratamiento comprende administrar de aproximadamente 250 mg a
- 45 aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto que lo necesite.

- El crofelémero puede administrarse, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces o con más frecuencia según sea necesario por día. El crofelémero puede administrarse en dosis, por ejemplo de aproximadamente 25 mg dos veces al día a aproximadamente 3000 mg tres veces al día, preferentemente el crofelémero se administra de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otra realización, se administra crofelémero de dos veces al día 125 mg a aproximadamente 500 mg dos veces al día dependiendo de los
- 55 síntomas. En otra realización, el crofelémero se administra como 125 mg dos veces al día. En otra realización, el crofelémero se administra como 500 mg dos veces al día. El crofelémero puede administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, en forma de polvo, en forma líquida o en cápsulas.

En realizaciones de ejemplo, al sujeto se le administran 250, 500 o 1000 mg/día de crofelémero.

En realizaciones específicas, al sujeto se le administran 125, 250 o 500 mg por vía oral dos veces al día (por vía oral dos veces por día). Otras dosificaciones apropiadas para los procedimientos pueden determinarse por profesionales de la salud o por el sujeto. La cantidad de crofelémero administrada diariamente puede aumentarse o disminuirse basándose en el peso, la edad, la salud, el sexo o la condición médica del sujeto. Un experto en la materia sería capaz de determinar la dosis apropiada para un sujeto basándose en la presente divulgación y los datos presentados en los Ejemplos, a continuación.

En otras realizaciones, el sujeto se trata con crofelémero durante 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 o más semanas o 26 semanas o más. En una realización, al sujeto se le administra crofelémero durante la duración de la enfermedad. La duración del tratamiento puede variar en función del tipo y la duración de la enfermedad y la longitud apropiada del tratamiento puede determinarse fácilmente por un experto en la materia que tenga el beneficio de la presente divulgación. El tratamiento puede ser anterior a la infección, durante la infección o después de la sospecha de infección y durante un período de tiempo indicado por un profesional de la medicina para reducir o eliminar la diarrea.

Los sujetos que lo necesitan incluyen sujetos que tienen o que son susceptibles o que tienen diarrea asociada al VIH o diarrea asociada a TARGA.

Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de la diarrea asociada al VIH.

De acuerdo con ciertas realizaciones, el crofelémero puede administrarse en combinación con otros compuestos, incluyendo por ejemplo, agentes antidiarreicos o agentes anti-VIH, incluyendo, por ejemplo, agentes antirretrovíricos.

De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo que ha utilizado anteriormente inhibidores de la proteasa, que comprende: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto varón que lo necesite. Como se usa en el presente documento, "utilizado anteriormente" incluye, por ejemplo, sujetos que han utilizado inhibidores de la proteasa (IP) antes de la terapia con crofelémero o solapados con la terapia con crofelémero, pero el uso de PI comenzó antes de la primera dosis de la terapia con crofelémero.

Preparaciones farmacéuticas

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un crofelémero descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para tratar la diarrea asociada al VIH y/o la diarrea asociada a TARGA.

Se han descrito ejemplos de preparación y uso de crofelémero en la Patente de los EE.UU. 7.556.831, la Publicación de Patente de los EE.UU. 20070254050 y la Publicación de Patente de los EE.UU. 20080031984, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una realización incluye composiciones farmacéuticas que comprenden crofelémero y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente disgregante, agente colorante, agente aromatizante o agente edulcorante. Las composiciones pueden formularse para comprimidos seleccionados revestidos y no revestidos, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras revestidas de azúcar, pastillas para chupar, láminas de oblea, microgránulos y polvos en paquete sellado. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para su uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

En ciertas realizaciones, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración tópica u oral a un sujeto. En otras realizaciones, como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, ungüento o pulverización aplicado a la piel; (4) intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, en forma de un aerosol acuoso, preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere al crofelémero como se describe en el presente documento, a composiciones que contienen crofelémero y/o a formas de dosificación que son, dentro del ámbito del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 5 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquidos o sólidos, implicados en llevar o transportar el producto químico objeto desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.
- 20 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 25 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 30 Las composiciones que contienen crofelémero incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, aerosol y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse oportunamente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualesquiera procedimientos conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped que se está tratando, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será generalmente la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 99 % de principio activo, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %.

- 40 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral o rectal del crofelémero pueden incluir, por ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

- 45 Las suspensiones, además de crofelémero pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de crofelémero pueden incluir, por ejemplo, polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de crofelémero, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos. Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un crofelémero, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles sin sustituir, tales como butano y propano.

- 60 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de

materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

5 En una realización, el crofelémero tiene revestimiento entérico con el fin de protegerlo de la degradación por las condiciones ácidas del estómago y/o de interacciones con proteínas, tales como pepsina, presentes en el estómago, por ejemplo, una formulación protegida entérica. En una realización específica, el crofelémero está en forma de comprimido. En otra realización más, el comprimido tiene revestimiento entérico, por ejemplo, Eudragit®. En una realización, el crofelémero se formula como una perla o gránulo con revestimiento entérico en una cubierta de cápsula con revestimiento entérico. En otra realización, el crofelémero se formula en una composición de liberación retardada.

10 En ciertas realizaciones, la composición se formula con un compuesto o compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Como alternativa, la composición farmacéutica que contiene la composición se administra ya sea simultáneamente o posteriormente o después de la administración de una composición farmacéutica que neutraliza el ácido del estómago. Los compuestos, tales como antiácidos, que son útiles para neutralizar el ácido del estómago incluyen, pero no se limitan a, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de sodio de dihidroxialuminio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos. Los compuestos que son capaces de reducir la secreción de ácido del estómago y/o son capaces de reducir la acidez del fluido estomacal son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, antiácidos (hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, glicinato de aluminio, magnesio óxido, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio), bloqueantes del ácido del estómago y una combinación de cualquiera de los anteriores. En general, cualquier fármaco que haya sido aprobado para su venta por la agencia gubernamental pertinente y sea capaz de reducir la producción de ácido del estómago y/o reducir la acidez del líquido del estómago puede administrarse en combinación con una molécula de inhibidor, tal como crofelémero, de acuerdo con los procedimientos presentados en el presente documento.

25 En una realización particular en la que el crofelémero no tiene revestimiento entérico, el crofelémero se formula con uno o más compuestos que son capaces de reducir la secreción del ácido del estómago y/o son capaces de reducir la acidez del fluido estomacal. En una realización de ejemplo, el crofelémero se formula en una composición de liberación controlada (liberación retardada), tal como GEM Merck, OROS Alza, matriz de cera (la liberación se retrasa principalmente hasta después de que la formulación pasa fuera del estómago y dentro del intestino).

30 En el presente documento también se proporcionan formulaciones farmacéuticas de crofelémero que comprenden la composición junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, a una dosis que es terapéuticamente eficaz en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a TARGA. En una realización, un crofelémero comprimible directamente (por ejemplo, que puede comprimirse directamente, sin excipientes, en un comprimido de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables) comprimido en un comprimido, opcionalmente con un lubricante, tal como, pero no limitado a, estearato de magnesio, tiene revestimiento entérico. Estas formulaciones pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, los procedimientos descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

En una realización específica, la composición polimérica de proantocianidina comprende crofelémero (CAS 148465-45-6).

40 En otra realización más, una composición tiene un revestimiento entérico. Los revestimientos entéricos son los revestimientos que permanecen intactos en el estómago, pero que se disolverán y liberarán el contenido de la forma de dosificación una vez que alcancen el intestino delgado. Un gran número de revestimientos entéricos se preparan con ingredientes que tienen grupos ácidos de manera que, al pH muy bajo presente en el estómago, es decir de pH 1,5 a 2,5, los grupos ácidos no se ionizan y el revestimiento permanece en una forma no disociada, insoluble. A mayores niveles de pH, tal como en el entorno del intestino, el revestimiento entérico se convierte en una forma ionizada, que puede disolverse para liberar la molécula de inhibidor. Otros revestimientos entéricos permanecen intactos hasta que son degradados por enzimas en el intestino delgado y otros se rompen después de una exposición definida a la humedad, de manera que los revestimientos permanecen intactos hasta después de su paso al intestino delgado.

50 Los polímeros que son útiles para la preparación de revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, goma laca, almidón y ftalatos de acetato de amilosa, copolímeros de estireno-ácido maleico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (grados HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo y copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico con grupos ionizables ácidos. En una realización, la composición farmacéutica contiene una composición de proantocianidina polimérica y el 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 Dalton. En otra realización, el polímero de revestimiento entérico es Eudragit® L 30D-55. La aplicación del revestimiento entérico a la composición de crofelémero puede lograrse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la aplicación de revestimientos entéricos. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, los polímeros entéricos pueden aplicarse usando soluciones basadas en disolvente orgánico que contienen del 5 al 10 % p/p de polímero

para aplicaciones por pulverización y hasta el 30 % p/p de polímero para revestimientos por lavado. Los disolventes que habitualmente están en uso incluyen, pero no se limitan a, acetona, mezclas de acetona/acetato de etilo, mezclas de cloruro de metileno/metanol y mezclas terciarias que contienen estos disolventes. Algunos polímeros entéricos, tales como los copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico pueden aplicarse usando agua como dispersante. La volatilidad del sistema disolvente debe adaptarse para evitar la adherencia, debido a la pegajosidad y para prevenir la alta porosidad del revestimiento debido al secado por pulverización prematuro o la precipitación del polímero a medida que se evapora el disolvente.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende crofelémero se formula como gránulos o polvo con revestimiento entérico (microesferas con un diámetro de 300-5001) proporcionados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o suspendidos en una solución oral para la administración pediátrica. El polvo o gránulos con revestimiento entérico pueden mezclarse también con alimentos, en particular para la administración pediátrica.

Los gránulos y polvos pueden prepararse usando cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como, pero no limitadas a, cristalización, secado por pulverización o cualquier procedimiento de trituración, por ejemplo, usando un mezclador/granulador de alta velocidad. Pueden encontrarse formulaciones de ejemplo, por ejemplo, en las siguientes patentes de los EE.UU. y solicitudes de patente de los EE.UU. N.º 7.341.744; USSN 11/510.152; y USSN 12/175.131.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el crofelémero se formula en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

En el tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos como el otro agente o agentes farmacológicos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los agentes pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria o en formas de dosificación separadas. Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son bien conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, está bien dentro del ámbito del experto en la materia determinar el intervalo de cantidades eficaces óptimas del otro agente terapéutico. En una realización en la que se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad eficaz del compuesto es menor que su cantidad eficaz en caso de que no se administre el otro agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del agente es menor que su cantidad eficaz en caso de que no se administre el compuesto. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados a altas dosis de cualquiera de los agentes pueden minimizarse. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación los regímenes de dosificación mejorados y/o el coste reducido de los fármacos) serán evidentes para los expertos en la materia.

En diversas realizaciones, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran con menos de 5 minutos de diferencia, con menos de 30 minutos de diferencia, con 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, con aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas de diferencia, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, con aproximadamente 12 horas a 18 horas de diferencia, de 18 horas a 24 horas de diferencia, de 24 horas a 36 horas de diferencia, de 36 horas a 48 horas de diferencia, de 48 horas a 52 horas de diferencia, de 52 horas a 60 horas de diferencia, de 60 horas a 72 horas de diferencia, de 72 horas a 84 horas de diferencia, de 84 horas a 96 horas de diferencia o de 96 horas a 120 horas de diferencia. En una o más realizaciones, dos o más terapias se administran dentro de la misma visita del paciente.

45 Kits

En el presente documento también se proporcionan kits, por ejemplo, kits para el tratamiento de una diarrea, por ejemplo, la diarrea asociada al VIH en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, crofelémero o una composición farmacéutica que comprende crofelémero e instrucciones para su uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.

Las instrucciones de la etiqueta incluyen, por ejemplo, instrucciones para tomar el crofelémero durante al menos 3 días para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o asociada a TARGA. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar de 125 mg dos veces al día a 500 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar 125 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar 500 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH.

Las instrucciones de la etiqueta pueden incluir además o como alternativa, por ejemplo, instrucciones para tomar el crofelémero de 125 mg dos veces al día a 500 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar 125 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar 250 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH. En las instrucciones también se puede leer, por ejemplo, tomar 500 mg dos veces al día de crofelémero hasta la resolución de los síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH.

10 Ejemplos

Se debe apreciar que la invención no debe interpretarse como limitada al ejemplo, que se describe ahora; más bien, debe interpretarse que la invención incluye cualquiera y todas las aplicaciones proporcionadas en el presente documento y todas las variaciones equivalentes dentro de la habilidad del experto en la materia.

Ejemplo 1: Efectos pulmonares del crofelémero administrado por vía oral en ratas

15 A tres grupos de tratamiento de ocho ratas macho se les administró Crofelémero en los respectivos niveles de dosis de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho sirvió como animales de control y se les administró el vehículo, agua purificada. Se administraron Crofelémero y vehículo en un volumen de dosis de 10 ml/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho recibió el artículo de control positivo, baclofeno, a un nivel de dosis de 100 mg/kg y un volumen de dosis de 15 ml/kg. Se administraron Crofelémero, artículo de control positivo y vehículo a todos los grupos a través de una sonda oral.

20 Se realizaron observaciones para determinar la mortalidad, la morbilidad, las lesiones y la disponibilidad de alimento y agua al menos dos veces al día para todos los animales. Se realizaron observaciones clínicas antes de la dosificación, aproximadamente 1 hora después de la dosis y después de la finalización de los períodos de monitorización pulmonar (aproximadamente 4 horas después de la dosis). Se midieron y se registraron los pesos corporales antes de la dosificación (Día 1). Se monitorizó la función pulmonar (tasa respiratoria, volumen corriente y volumen minuto) durante aproximadamente 1 hora antes de la dosificación para establecer la línea base y durante aproximadamente 4 horas después de la dosis. Después de los períodos de monitorización pulmonar, todos los animales fueron sacrificados y los cadáveres se descartaron sin una evaluación adicional.

30 El Crofelémero, administrado por vía oral a ratas macho a dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjo ningún efecto sobre la mortalidad ni ninguno de los criterios de valoración cuantitativos respiratorios durante el transcurso del estudio. Con respecto a los criterios de valoración respiratorios básicos evaluados en este estudio, la administración oral del Crofelémero no produjo efectos adversos en ratas a dosis de hasta e inclusive 60 mg/kg.

Ejemplo 2: Estudio de toxicidad oral de 13 semanas del crofelémero administrado a ratones

35 A tres grupos de tratamiento de 15 ratones macho y 15 ratones hembra se les administró Crofelémero en los respectivos niveles de dosis de 40, 400 y 1200 mg/kg/día. Un grupo adicional de 15 animales/sexo sirvió como control y recibió el vehículo, agua purificada. El vehículo o el Crofelémero se administraron a todos los grupos en un volumen de dosis de 10 ml/kg. Adicionalmente, cuatro grupos de ocho o 39 animales/sexo/grupo sirvieron como animales toxicocinéticos (TC) y recibieron el control o el Crofelémero de la misma manera que los principales grupos de estudio en los respectivos niveles de dosis de 0, 40, 400 o 1200 mg/kg/día. Debido a la mortalidad, al estudio principal y a los animales TC a 1200 mg/kg/día se les administró Crofelémero durante un máximo de 55 o 56 días, respectivamente.

45 Se realizaron observaciones de la morbilidad, la mortalidad, las lesiones y la disponibilidad de alimento y agua dos veces por día para todos los animales. Se realizaron observaciones clínicas detalladas para los signos clínicos semanalmente en todos los animales del estudio principal. Se midieron los pesos corporales y se registraron semanalmente en todos los animales. Se midió y se registró el consumo de alimentos semanalmente en todos los animales del estudio principal. Se realizaron exámenes oftalmológicos antes del ensayo y antes de la necropsia de todos los animales del estudio principal. Las muestras de sangre para las evaluaciones de patología clínica se recogieron de los animales del estudio principal in extremis y al final. Las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de Crofelémero se recogieron de animales TC designados en los puntos temporales designados en los días 1, 56 y 91. Después de la recogida de sangre, los animales TC se sacrificaron y se descartaron los cadáveres, con la excepción de los animales designados a 1200 mg/kg/día. Los parámetros toxicocinéticos se determinaron para el Crofelémero a partir de datos de concentración-tiempo en las especies de ensayo. Al final del estudio, se realizaron exámenes de necropsia y los pesos de los órganos se registraron para todos los principales animales de estudio y animales TC designados a 1200 mg/kg/día. Los tejidos se examinaron microscópicamente para los animales del estudio principal a 0, 400 y 1200 mg/kg/día. A partir del día 7, se realizó un examen de necropsia total limitado en todos los animales TC sacrificados in extremis o encontrados muertos en un esfuerzo para determinar la causa de la muerte. Los tejidos se recogieron y se conservaron para su posible examen futuro de los animales del estudio principal a 40 mg/kg/día y de animales TC designados a 1200 mg/kg/día.

La administración por sonda oral de Crofelémero dos veces al día a 0, 40 o 400 mg/kg/día durante 13 semanas o 1200 mg/kg/día durante 8 semanas en los ratones solamente se toleró en las hembras a 40 mg/kg/día. La mortalidad relacionada con el Crofelémero fue evidente en un solo macho a 40 mg/kg/día y en ambos sexos a 400 y 1200 mg/kg/día. Los efectos sobre el peso corporal relacionados con el Crofelémero fueron evidentes a \geq 400 mg/kg/día en ambos sexos y los efectos del consumo de alimentos fueron evidentes a 40 mg/kg/día en hembras y \geq 400 mg/kg/día en ambos sexos. La patología clínica, el peso de los órganos y los efectos macroscópicos se observaron en ambos sexos a 1200 mg/kg/día. Debido a la mortalidad a los 40 mg/kg/día, no hubo nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) en los machos; sin embargo, se determinó que el NOAEL era de 40 mg/kg/día en hembras.

10 **Ejemplo 3: Evaluación neuroconductual de Crofelémero administrado por vía oral en ratas**

A tres grupos de tratamiento de seis ratas macho se les administró Crofelémero en los respectivos niveles de dosis de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de seis ratas macho sirvió como control y recibió el vehículo, agua purificada. Otro grupo adicional de seis ratas macho recibió el artículo de control positivo, clorhidrato de clorpromazina, a un nivel de dosis de 20 mg/kg. Se administró crofelémero, artículo de control positivo o vehículo a todos los grupos una vez a través de una sonda oral en un volumen de dosis de 10 ml/kg.

Se realizaron observaciones de la morbilidad, la mortalidad, las lesiones y la disponibilidad de alimento y agua al menos dos veces por día para todos los animales. Se realizaron observaciones clínicas después de cada examen de batería de observación funcional (FOB, por sus siglas en inglés). Se realizaron evaluaciones FOB antes de la dosis y aproximadamente 1 y 24 horas después de la dosis. Se midieron y se registraron los pesos corporales antes de la dosificación el Día 1. En el final del estudio, todos los animales se sacrificaron y los cadáveres se descartaron sin una evaluación adicional.

El Crofelémero administrado por vía oral a ratas macho a dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjo ningún efecto sobre la mortalidad, las observaciones clínicas, el peso corporal o cualquiera de las medidas neuroconductuales sometidas a ensayo. Por tanto, con respecto a los criterios de valoración neuroconductuales básicos evaluados en este estudio, la administración oral de Crofelémero no produjo efectos en ratas a dosis de hasta e incluso 600 mg/kg.

Ejemplo 4: Efectos del Crofelémero administrado por vía oral sobre la función de motilidad intestinal en rata

A tres grupos de tratamiento de ocho ratas macho se les administró Crofelémero en los respectivos niveles de dosis de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho recibió el artículo de control positivo, morfina, a un nivel de dosis de 20 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho sirvió como control y recibió el vehículo, agua purificada. El vehículo, el artículo de control positivo o el Crofelémero se administraron a todos los grupos a través de una sonda oral una vez el día 1 del estudio en un volumen de dosis de 10 ml/kg. Aproximadamente 1 hora después de la administración, la comida de ensayo, suspensión de carbón vegetal al 5 % en goma arábiga al 10 % en agua desionizada, se administró a todos los animales a través de una sonda oral en un volumen de dosis de 10 ml/kg.

Se realizaron observaciones de la morbilidad, la mortalidad, las lesiones y la disponibilidad de alimentos (excepto durante períodos de ayuno) y agua, al menos dos veces al día para todos los animales. Se realizaron observaciones clínicas antes de la dosificación y antes del final. Los pesos corporales se midieron y se registraron antes de la dosificación el Día 1. Aproximadamente 30 minutos después de la administración de la comida de ensayo se sacrificaron todos los animales, el intestino delgado se retiró quirúrgicamente y se midieron tanto la longitud total del intestino como la distancia que viajó el carbón. Los cadáveres se descartaron sin una evaluación adicional.

El crofelémero, administrado por vía oral a ratas macho a dosis de 60, 200 o 600 mg/kg no produjo mortalidad ni ninguna observación clínica. Se observaron disminuciones dependientes de la dosis relacionadas con el crofelémero en la propulsión gastrointestinal en todos los grupos tratados con Crofelémero; sin embargo, solo se observaron reducciones estadísticamente significativas después de dosis de 200 y 600 mg/kg. Debido a los bajos valores de recuperación, los niveles de dosis administrada en realidad a los animales en los grupos de 60 y 200 mg/kg fueron 51 y 169 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 5: Efectos cardiovasculares de la administración por vía oral de Crofelémero en perro Beagle

A los mismos cuatro perros Beagle machos se les administró el artículo de control, comprimidos de placebo en cápsulas de gelatina con anillo de bloqueo Torpac (0 mg/kg) número 12 de gelatina, y Crofelémero a niveles de dosis de aproximadamente 60, 200 y 600 mg/kg de acuerdo con un diseño de cuadrado latino modificado, con una dosificación animal/sexo/tratamiento cada semana seguida de al menos un período de reposo farmacológico de 7 días entre las administraciones, hasta que cada animal recibió todos los tratamientos. El artículo de control y el Crofelémero se administraron a todos los animales por vía oral a través de cápsulas de gelatina.

Los animales, previamente, fueron equipados quirúrgicamente con transmisores de radio para la medición de la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma (ECG). La temperatura corporal, la presión arterial sistólica, diastólica y media en sangre, el ritmo cardíaco y los parámetros del ECG

(duración de QRS y los intervalos RR, PR y QT) se monitorizaron de forma continua a partir de al menos 2 horas antes de la dosificación hasta al menos 20 horas después de la dosis. Nueve días antes de la primera administración, los animales no tratados se monitorizaron de forma continua para determinar los criterios de valoración cardiovasculares durante al menos 22 horas. Estos datos se usaron en el cálculo del intervalo QT corregido durante todo el estudio.

Se realizaron observaciones de la morbilidad, la mortalidad, las lesiones y la disponibilidad de alimento y agua al menos dos veces por día para todos los animales. Se realizaron observaciones clínicas antes de la dosificación y después de la finalización del período de monitorización cardiovascular. Se midieron y se registraron los pesos corporales el día antes de cada administración. Al final del estudio, los animales se trasladaron a la colonia de reserva.

El Crofelémero administrado por vía oral a perros macho a dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjo mortalidad ni ningún efecto sobre el ECG durante el transcurso del estudio. Después de dosis de 200 y 600 mg/kg el artículo de ensayo produjo observaciones clínicas de heces de color rojo, negro o marrón; heces blandas, acuosas y/o mucosas; y/o material de color negro o marrón debajo de la jaula (materia fecal). Por tanto, con respecto a todos los parámetros fisiológicos evaluados como parte de este estudio cardiovascular, se ha establecido un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 600 mg/kg.

Ejemplo 6: Efectos del Crofelémero sobre corrientes de K⁺ HERG en células HEK-293

El canal hERG se expresó de forma estable en un subclón (HEK-293/hERG) de la estirpe celular HEK-293. El efecto del Crofelémero se midió en la amplitud máxima de la corriente de cola. Este parámetro se determinó a partir de trazas de corriente obtenidas a partir de células HEK-293/hERG con fijación de voltaje, usando técnicas de fijación de voltaje en toda la configuración celular.

El Crofelémero se sometió a ensayo a 5 concentraciones para el primer conjunto de experimentos: 0,001^oμM, 0,01^oμM, 0,1^oμM, 1,0^oμM y 10,0^oμM y 6 concentraciones para el segundo conjunto de experimentos: 0,1^oμM, 0,3^oμM, 1^oμM, 3^oμM, 10^oμM y 30^oμM. El artículo de control positivo se sometió a ensayo a 10^oμM. El artículo de control negativo era agua desionizada.

El Crofelémero inhibió la corriente de cola hERG en una forma dependiente de la dosis. Los valores estimados de CI50 fueron de 1,79 μM para el primer conjunto de experimentos y de 1,75^oμM para el segundo conjunto de experimentos. La cisaprida (control positivo, 10^oμM) inhibió la corriente de cola hERG en un promedio del 99,67 % y el 100,47 % para la primera y la segunda series de experimentos, respectivamente, lo que es coherente con su acción farmacológica conocida.

Ejemplo 7: Efectos de la comida sobre la FC del Crofelémero 500 mg

Tenían que inscribirse un total de 28 sujetos en este estudio. Los sujetos se aleatorizaron el día 1 en una relación 1:1 al Grupo 1 (en ayunas y después alimentado) o al Grupo 2 (alimentado después en ayunas). La aleatorización se estratificó por sexo. Cada sujeto recibió una dosis única de crofelémero 500 mg (administrada por vía oral como 2 x comprimidos de 250 mg) con una comida rica en grasas (crofelémero alimentado) y después del ayuno (crofelémero en ayunas). Los períodos de estudio en ayunas/alimentado se separaron 7 días. La secuencia de dosificación en ayunas/alimentado o alimentado/en ayunas los días 1 y 8 se determinaron mediante aleatorización el Día 1.

Se recogieron muestras de sangre para el análisis FC del crofelémero antes de la dosis y hasta 48 horas después de la dosis, después de administraciones de tratamiento de dosis única tanto en ayunas y como alimentados.

Durante el período de estudio del efecto de los alimentos, los sujetos ayunaron durante la noche (sin comida durante aproximadamente 9,5 horas) antes de la administración de un desayuno rico en grasas (crofelémero alimentado) o ayunaron durante la noche durante 10 horas antes de la administración de la dosis única del fármaco del estudio (crofelémero en ayunas).

Las evaluaciones del régimen de tratamiento sobre la biodisponibilidad relativa del crofelémero se basaron en comparaciones de concentraciones plasmáticas de crofelémero a través de cada fase de estudio. Se extrajeron muestras de sangre completa en los tiempos siguientes (los tiempos de recogida de sangre reales se registraron en la fuente/eCRF): Días 1 y 8: pre-dosis (aproximadamente 1 hora antes de la dosificación) y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 42 y 48 horas después de la dosis.

Se pretendía realizar un análisis farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) usando todos los sujetos que tenían el ECG y las concentraciones plasmáticas pareados para el crofelémero. El análisis FC/FD farmacocinético-farmacodinámico no se hizo debido a los datos farmacocinéticos FC insuficientes.

Este análisis también se diseñó para evaluar la relación entre la concentración de crofelémero y QTcF. Sin embargo, solo se descubrió que 3 muestras tuvieran concentraciones superiores al LLOQ de 50 ng/ml por lo que no pudo evaluarse la relación de la concentración del crofelémero a QTcF.

El cambio corregido de la línea base media de la frecuencia cardíaca mostró una disminución de la frecuencia cardíaca de -1,1 lpm y -1,0 lpm para el crofelémero en ayunas y alimentado, respectivamente, a las 4 horas. El cambio corregido de la línea base media de la frecuencia cardíaca mostró un aumento en la frecuencia cardíaca de entre 3,5 lpm y 1,6 lpm para el crofelémero en ayunas y alimentado, respectivamente, a las 12 horas. Los cambios de la frecuencia cardíaca no fueron de importancia clínica. No hubo valores extremos de taquicardia o bradicardia en el crofelémero en ayunas o alimentado.

Ejemplo 8: Eficacia y seguridad del Crofelémero para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH

Este estudio se realizó para determinar si el tratamiento con Crofelémero 125 mg, 250 mg y 500 mg por vía oral (p.o.) dos veces al día mejora la frecuencia, la consistencia y la urgencia de los deposiciones en sujetos con diarrea asociada al VIH en comparación con un placebo. Los sujetos varones o mujeres de edades ≥ 18 años, con infección por VIH-1 confirmada por ensayos serológicos convencionales y/o la carga vírica y una historia de diarrea de al menos 1 mes de duración.

El estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado, con placebo. El estudio se realizó en dos etapas. Ambas etapas consistieron en una etapa de 10 + 4 días, con enmascaramiento único, selección placebo; seguida de la aleatorización y una fase de 31 días, doble ciego, tratamiento controlado con placebo; y concluyó con una fase de extensión sin placebo de 20 semanas. En la Etapa I (etapa de selección de la dosis), la fase doble ciego tuvo cuatro grupos: tres dosis de crofelémero (125 mg dos veces al día, 250 mg dos veces al día y 500 mg dos veces al día) y placebo dos veces al día. La posibilidad de recibir crofelémero o placebo fue de 3:1 (relación 1:1:1:1). Los sujetos con crofelémero que pasaban por la fase de extensión se mantuvieron en su misma dosis o si tomaban placebo se volvieron a aleatorizar a uno de las tres dosis mencionadas anteriormente. Después de que se completara la Etapa I se realizó un análisis intermedio y la dosis de crofelémero que parecía funcionar mejor, ser más segura y/o mejor tolerada que las otras, se seleccionó para usarse exclusivamente en la Etapa II. La Etapa II tendrá solo dos grupos en la fase doble ciego, de tratamiento controlado con placebo: la dosis seleccionada de crofelémero (crofelémero 125 mg) y placebo. Las posibilidades de recibir crofelémero o placebo serán de 1:1. A todos los sujetos que pasaron por la fase de extensión sin placebo de 20 semanas en la Etapa II se les asignó la dosis de crofelémero seleccionada previamente. Durante tanto la Etapa I como la Etapa II, los sujetos primero entraron en una fase de selección de placebo con enmascaramiento único de 10 +4 días de duración durante la cual se midió el tiempo, la frecuencia, la consistencia y la urgencia de las deposiciones. La terapia antirretrovírica y la terapia para afecciones asociadas (incluyendo los antibióticos profilácticos para *Pneumocystis carinii* (PCP) o la infección debe haberse mantenido a un nivel constante a partir de cuatro semanas antes de la selección a través de la fase de tratamiento controlado con placebo. Cualquier cambio en la terapia antirretrovírica durante cualquier punto del estudio debe ser notificado al sitio y documentado en el cuaderno de recogida de datos del sujeto.

Los análisis de eficacia claves se basaron en los datos del período de evaluación de la eficacia de 4 semanas de la fase de tratamiento controlada con placebo. El análisis del criterio de valoración principal se basó en la población de Intención de Tratamiento (IDT) y comparará la proporción de pacientes que responden en el grupo de placebo con la proporción de pacientes que responden en el grupo de crofelémero 125 mg. El criterio de valoración de eficacia principal fue la respuesta clínica, definida como dos o menos deposiciones acuosas por semana, durante al menos dos de las cuatro semanas del período de evaluación de la eficacia de 4 semanas en la población IDT. Las variables de eficacia secundarias durante el período de evaluación de la eficacia de 4 semanas en la población IDT fueron:

El número de deposiciones por día,

El número de deposiciones acuosas por día;

La puntuación del dolor o malestar abdominal diario;

La puntuación de la consistencia de las deposiciones diaria;

El número de días por semana que el paciente experimentó urgencia;

El número de días por semana que el paciente experimentó incontinencia fecal; y

La proporción de sujetos que se someten a una visita no programada por un empeoramiento significativo o exacerbación clínicamente significativa de la diarrea durante el período de evaluación de la eficacia de 4 semanas.

El presente estudio consistió en una etapa de selección de la dosis, un período de análisis intermedio y una etapa de evaluación de la dosis.

Etapa I: Etapa de selección de la dosis

Los sujetos se aleatorizaron 1:1:1:1, a aproximadamente 50 sujetos por grupo de tratamiento: crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día; crofelémero 250 mg por vía oral dos veces al día; crofelémero 500 mg por vía oral dos

veces al día; y placebo por vía oral dos veces al día.

El Crofelémero 125 mg, 250 mg y 500 mg, o el correspondiente placebo, se administró como una combinación de comprimidos por vía oral dos veces por día con líquidos al menos una media hora antes de las comidas de la mañana y el anochecer.

- 5 La fase de tratamiento controlado con placebo doble ciego consistió en un período inicial de rodaje de 3 días (los días -3 a -1) seguido de un período de evaluación de la eficacia de 4 semanas (días 1 a 28). El período de rodaje aseguró que los efectos del medicamento de estudio se establecieran antes de que comenzara el período de evaluación de la eficacia de 4 semanas.

- 10 Los sujetos que completaron la fase de tratamiento controlado con placebo entraron en una fase de extensión sin placebo de 20 semanas. Los sujetos en los grupos de Crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día, Crofelémero 250 mg por vía oral dos veces al día o Crofelémero 500 mg dos veces al día continuaron recibiendo estas terapias en toda la fase de tratamiento sin placebo; los sujetos que recibieron placebo se volvieron a aleatorizar para recibir Crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día, Crofelémero 250 mg por vía oral dos veces al día o 500 mg por vía oral dos veces al día (1:1:1). No hubo riesgo de placebo durante la fase de extensión de 20
15 semanas y a los sujetos se les permitió el uso de MAD a discreción (prn).

La Etapa I terminó cuando aproximadamente 50 sujetos se aleatorizaron a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento. La inscripción se detuvo en aproximadamente 50 sujetos por grupo de tratamiento hasta que el análisis intermedio y la decisión para la etapa II estuvieron completos.

Análisis intermedio

- 20 Se realizó un análisis intermedio cuando aproximadamente 50 sujetos (totales reales en las tablas, a continuación) se aleatorizaron a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento y se completó el período de tratamiento controlado con placebo o se terminó el estudio (no incluir en ninguno de los casos la llamada telefónica de la dosificación días después de la dosificación para la evaluación de acontecimientos adversos). Basándose en una evaluación de
25 eficacia y seguridad, los sujetos se seleccionaron para continuar una de las dosis de crofelémero junto con el placebo en la Etapa II.

Etapa II: Etapa de evaluación de la dosis

- Una vez que se completó el análisis intermedio, la inscripción se reanudó. Los sujetos se seleccionaron por su elegibilidad para la aleatorización basada en los criterios de la Etapa I. Los sujetos que entran en la fase de
30 tratamiento controlado con placebo doble ciego en la Etapa II se aleatorizaron a uno de dos grupos de tratamiento: crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día o placebo por vía oral dos veces al día.

El Crofelémero 125 mg, 250 mg y 500 mg, o el correspondiente placebo, se administró como una combinación de comprimidos por vía oral dos veces por día con líquidos al menos una media hora antes de las comidas de la mañana y el anochecer.

- 35 Un objetivo de la etapa de evaluación de la dosis era determinar la proporción de sujetos VIH positivos que experimentó un alivio de la diarrea con crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día en comparación con el placebo por vía oral dos veces al día durante la fase de tratamiento controlado con placebo. Otros objetivos eran evaluar los efectos del crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día frente a placebo en:

- 40 i. Número de deposiciones por día (frecuencia)
ii. Número de deposiciones acuosas por día
iii. Frecuencia de los síntomas (urgencia, incontinencia fecal)
iv. Gravedad de los síntomas (dolor o malestar abdominal); y
v. Puntuación de la consistencia de las heces diaria.

- 45 La relación de la aleatorización a crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día o placebo por vía oral dos veces al día fue de 1:1. Los sujetos que completaron la fase de tratamiento doble ciego participaron en la fase de extensión sin placebo de 20 semanas y recibieron crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día. Los sujetos que se inscribieron en la Etapa I y que recibieron crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día, 250 mg por vía oral dos veces al día o 500 mg por vía oral dos veces al día, se mantuvieron en su dosis previamente asignada. Sin embargo, los sujetos se reasignaron a crofelémero 125 mg por vía oral dos veces al día si, en opinión del investigador, la respuesta o la tolerancia a su dosis actual era inadecuada. El tratamiento permaneció enmascarado durante este
50 período de tratamiento, incluyendo la posibilidad de que los sujetos fueran cambiados a la misma dosis que inicialmente habían estado tomando.

Todos los procedimientos del estudio realizado en la Etapa I fueron por lo demás idénticos a la Etapa II.

Los sujetos aleatorizados durante las Etapas I y II se combinaron y se incluyeron en los cálculos del tamaño de muestra y el análisis de eficacia y seguridad.

Se usaron los siguientes criterios para la recogida de datos para evaluar la eficacia del cprofelémero sobre la diarrea asociada al VIH.

Diario del Estudio (IVRS) Definiciones

La diarrea, incluye, deposiciones frecuentes sueltas o acuosas.

5 La deposición se define como un viaje al cuarto de baño con evacuación de heces; el número de deposiciones significa número de viajes al baño con evacuación de heces.

- Deposición acuosa se define como heces que puede verterse;
- Deposición suelta se define como gotas suaves con ninguna conformación o forma;
- Deposición consistente se define como heces como una salchicha suave;
- 10 - Deposición dura se define como heces como una salchicha dura o con bultos; y
- Deposición muy dura se define como bultos o nueces duras que son difíciles de pasar.

La urgencia se define como tener que apresurarse a ir al baño para una deposición. Incontinencia fecal se define como fugas o heces que pasan en momentos no deseados (dos cucharadas o más de heces).

15 Dolor o malestar abdominal se define como dolor, calambres o hinchazón que son incómodos y/o interrumpen las actividades normales.

Muestras de heces

Cada muestra recogida se analizó como se indica a continuación:

Visita 0

- 20 - Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de huevos y parásitos;
- Antígeno específico de *Giardia* por IEE;
- Mancha rápida de ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, e *Isospora*;
- Lactoferrina (cualitativa); y
- Sangre oculta.

25 Visita 3

- Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de huevos y parásitos;
- Antígeno específico de *Giardia* por IEE; y
- Mancha rápida de ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, e *Isospora*;

30 Visitas 4, 5, 6, 7 y 8

- Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de huevos y parásitos
- Antígeno específico de *Giardia* por IEE
- Mancha rápida de ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, e *Isospora*

35 Análisis de la variable principal de eficacia

El criterio de valoración principal de la eficacia es la respuesta clínica; los sujetos se clasifican en pacientes que responden si informaron dos o menos deposiciones acuosas por semana, durante al menos dos de las cuatro semanas del período de evaluación de la eficacia de la fase de tratamiento controlado con placebo.

Análisis de las variables secundarias de eficacia

40 Para cada sujeto, una línea base media, una media para las Semanas 1 a 4 y el cambio desde el línea base se calcularán para las siguientes variables:

- Número de deposiciones por día;
- Número de deposiciones acuosas por día;
- Puntuación del dolor o malestar abdominal diario;
- 45 • Puntuación de la consistencia de las deposiciones diaria;
- El número de días por semana que el paciente experimentó urgencia;
- El número de días por semana que el paciente experimentó incontinencia fecal.

Cada una de las variables continuas secundarias se analizará como un cambio en porcentaje desde la línea base.

A la puntuación del dolor o malestar abdominal diario se le asignó puntuaciones de la siguiente manera: ninguno = 0,

leve = 1, moderado = 2, grave = 3, es decir que cuanto mayor es la puntuación peor es el dolor o malestar. A las consistencias de las heces se les asignarán puntuaciones de la siguiente manera: 1 = muy dura, 2 = dura, 3 = consistente, 4 = suelta, 5 = acuosa para cada deposición.

La puntuación de la consistencia de las heces se calcula a partir de la media de estas puntuaciones cada día.

- 5 La Tabla 1 a continuación muestra las características basales para la fase de tratamiento controlado con placebo, incluyendo la causa diagnosticada de la diarrea, el recuento de células CD4 y la categoría de las células CD4. Esta tabla demuestra que los sujetos en cada grupo fueron similares.

Tabla 1: Características basales en el controlado con placebo tratamiento de la fase

Características basales de la enfermedad	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg * (N = 138)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 47)	Todo el Crofelémero (N = 239)
Causa de la diarrea					
Terapia antirretrovírica	104 (75,4 %)	104 (75,4 %)	37 (68,5 %)	30 (63,8 %)	171 (71,5 %)
Infección por VIH del intestino	33 (23,9 %)	32 (23,2 %)	15 (27,8 %)	15 (31,9 %)	62 (25,9 %)
Otra	1 (0,7 %)	2 (1,4 %)	2 (3,7 %)	2 (4,3 %)	6 (2,5 %)
Recuentos de células CD4					
n	138	137	54	46	237
media	530,5	497,8	425,2	481,7	478,1
DT	244,79	230,88	226,13	275,18	239,81
Mediana	518,5	479,0	374,0	421,5	429,0
Mín	76	111	100	149	100
Máx	1,298	1,183	1,095	1,734	1,734
Categoría de células CD4					
<404	39 (28,3 %)	55 (39,9 %)	29 (53,7 %)	21 (44,7 %)	105 (3,9 %)
>= 404	99 (71,7 %)	32 (59,4 %)	25 (46,3 %)	25 (53,2 %)	132 (55,2 %)

[1] La línea base fue el promedio de los datos diarios de los 7 días anteriores al día de la primera dosis del fármaco del estudio aleatorizado.

[2] La línea base fue el promedio de las puntuaciones diaria de la consistencia de las heces de los 7 días anteriores al día de la primera dosis del fármaco del estudio aleatorizado. La puntuación diaria = (1 * n.º de heces muy duras + 2 * n.º de heces duras + 3 * n.º de heces consistentes + 4 * n.º de heces sueltas + 5 * n.º de heces acuosas)/(n.º de heces totales).

[3] La línea base fue el promedio de las puntuaciones diaria de los 7 días anteriores al día de la primera dosis del fármaco del estudio aleatorizado, ninguno = 0, moderado = 2, grave = 3.

[4] La línea base = 7 * A/B, A = n.º de días con acontecimiento durante los 7 días anteriores al día de la primera dosis del fármaco del estudio aleatorizado, B = n.º de días con las evaluaciones no perdidas.

- 10 La Tabla 2 a continuación muestra las características basales adicionales de la fase de tratamiento controlado con placebo, incluyendo el uso de antibióticos durante el estudio.

Tabla 2: Características basales de la fase de tratamiento controlado con placebo

Características basales de la enfermedad	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg * (N = 138)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 47)	Todo el Crofelémero (N = 239)
Uso de un nuevo régimen de antibiótico durante la fase de tratamiento controlado con placebo					
Sí	14 (10,1 %)	9 (6,5 %)	2 (3,7 %)	1 (2,1 %)	12 (5,0 %)
No	124 (89,9 %)	129 (92,5 %)	52 (96,3 %)	46 (97,9 %)	227 (95,0 %)

- 15 Las Tablas 3 y 3a a continuación muestran el porcentaje de sujetos con respuesta clínica, por ejemplo, la mejora de la diarrea acuosa, en la fase de tratamiento controlado con placebo y el cambio en la respuesta desde la línea base como una función del tiempo, respectivamente. Como puede verse en la Tabla 3, los tres grupos de tratamiento de la Etapa I fueron estadísticamente significativos para el tratamiento de la diarrea acuosa, así como el grupo combinado de sujetos dosificados con 125 mg en ambas etapas. La Tabla 3a establece los datos que indican que, independientemente del grupo de tratamiento, el criterio de valoración principal (Respuesta clínica) demostró capacidad de respuesta mediante la correlación de forma consistente con otras evaluaciones diaria recogidas en el

estudio de los cambios en la puntuación de los síntomas. Los pacientes que responden, es decir, los sujetos con ≤ 2 heces acuosas por semana, tuvieron mejoras significativamente mayores en las puntuaciones de gravedad de los síntomas diarios que los pacientes que no responden en cada semana durante el transcurso del estudio.

5

Tabla 3: Criterio de valoración principal de la eficacia: porcentaje de sujetos con respuesta clínica en la fase de tratamiento controlado con placebo

	placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg * (N = 136)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 46)
Etapa I				
Paciente que responde - n/Ni (%)	1/50 (2,0 %)	9/44 (20,5 %)	5/54 (9,3 %)	9/46 (19,6 %)
Diferencia de tratamiento (frente a placebo)		18,5 %	7,3 %	17,6 %
IC del 97,5 % de 1 aspecto (1)		(6,0 %, ⁰⁰)	(-1,7 %, ⁰⁰)	(5,3 %, ⁰⁰)
Valor de P de 1 aspecto (frente a placebo) [1]		0,0019	0,0563	0,0024
Combinado				
Paciente que responde - n/Ni (%)	11/138 (8,0 %)	24/136 (17,6 %)		
Diferencia de tratamiento (frente a placebo)		9,6 %		
IC del 97,5 % de 1 aspecto (1)		(1,2 %, ⁰⁰)		
Valor de P de 1 aspecto (frente a placebo) [1]		0,0096		

Tabla 3a Capacidad de respuesta del criterio de valoración principal (Respuesta clínica) -

	Respuesta clínica ^a : Paciente que responde semanalmente	Respuesta clínica ^a : Paciente que no responde semanalmente	Diferencia	Valor de p
Semana Pregunta diaria	Cambio medio desde la línea base (\pm DT)	Cambio medio desde el valor inicial (\pm DT)	Paciente que responde - paciente que no responde	
Semana 1				
Deposiciones acuosas diaria	-1,75 (0,901)	-0,51 (1,296)	-1,24	<0,0001
Consistencia de las heces diaria ^b	-1,08 (0,589)	-0,19 (0,381)	-0,90	<0,0001
Dolor abdominal diario ^c	-0,41 (0,651)	-0,11 (0,493)	-0,30	0,0217
Urgencia ^d	-2,97 (2,299)	-0,75 (1,908)	-2,22	<0,0001
Incontinencia fecal ^e	-1,48 (2,007)	-0,43 (1,867)	-1,06	0,0144
Frecuencia de las heces diaria	-1,13 (1,299)	-0,31 (1,810)	-0,83	<0,0001
Semana 2				
Deposiciones acuosas diaria	-2,03 (1,184)	-0,53 (1,392)	-1,50	<0,0001
Consistencia de las heces diaria ^b	-1,14 (0,672)	-0,17 (0,379)	-0,97	<0,0001
Dolor abdominal diario ^c	-0,61 (0,701)	-0,12 (0,494)	-0,49	<0,0001
Urgencia ^d	-2,79 (2,418)	-0,79 (2,014)	-2,00	<0,0001
Incontinencia fecal ^e	-1,71 (2,071)	-0,44 (1,982)	-1,27	<0,0001
Frecuencia de las heces diaria	-1,18 (1,331)	-0,34 (1,851)	-0,83	<0,0001
Semana 3				
Deposiciones acuosas diaria	-2,00 (1,280)	-0,65 (1,408)	-1,35	<0,0001

(continuación)

	Respuesta clínica ^a : Paciente que responde semanalmente	Respuesta clínica ^a : Paciente que no responde semanalmente	Diferencia	Valor de p
Semana Pregunta diaria	Cambio medio desde la línea base (± DT)	Cambio medio desde el valor inicial (± DT)	Paciente que responde - paciente que no responde	
Semana 3				
Consistencia de las heces diaria ^b	-1,20 (0,734)	-0,22 (0,382)	-0,98	<0,0001
Dolor abdominal diario ^c	-0,51 (0,668)	-0,17 (0,517)	-0,34	0,0016
Urgencia ^d	-3,41 (2,215)	-0,98 (2,253)	-2,43	<0,0001
Incontinencia fecal ^e	-1,65 (2,228)	-0,64 (2,121)	-1,01	0,0015
Frecuencia de las heces diaria	-1,20 (1,314)	-0,41 (1,992)	-0,79	<0,0001
Semana 4				
Deposiciones acuosas diaria	-1,89 (1,058)	-0,68 (1,430)	-1,21	<0,0001
Consistencia de las heces diaria ^b	-1,07 (0,645)	-0,24 (0,410)	-0,83	<0,0001
Dolor abdominal diario ^c	-0,48 (0,658)	-0,19 (0,533)	-0,28	0,0058
Urgencia ^d	-3,11 (2,411)	-0,99 (2,166)	-2,12	<0,0001
Incontinencia fecal ^e	-1,75 (2,140)	-0,57 (2,085)	-1,18	<0,0001
Frecuencia de las heces diaria	-1,07 (1,086)	-0,43 (2,039)	-0,64	<0,0001

a La respuesta clínica en una semana se definió como ≤ 2 heces acuosas durante una semana determinada.

b La respuesta de la consistencia de las heces se definió como una puntuación < 4 de la consistencia de las heces diaria durante una semana dada

c Puntuación del dolor y el malestar abdominal: 0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave.

d Número de días por semana con urgencia = 7 * A/B, donde A = n.º de días con urgencia en la semana y B = número de días con evaluaciones en la semana.

e Número de días por semana con incontinencia fecal = 7 * A/B, donde A = n.º de días con incontinencia fecal en la semana y B = número de días con evaluaciones en la semana.

f Los valores de P se obtuvieron a partir de un ensayo de suma de intervalos de Wilcoxon para la comparación de los grupos de pacientes que responden frente a los de los pacientes que no responden.

La Tabla 4 a continuación muestra el número de semanas de respuesta clínica de los sujetos en el estudio. Como se muestra a continuación, los sujetos dosificados con 500 mg dos veces al día tuvieron más semanas de respuesta al tratamiento.

5 **Tabla 4: Número de semanas con la respuesta clínica en el controlado con placebo Tratamiento fase de**

	placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg * (N = 136)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 46)
Número de semanas que respondieron				
Etapa I				
Número de sujetos	N = 50	N = 44	N = 54	N = 46
0 semana	43 (86,0 %)	32 (72,7 %)	41 (75,9 %)	25 (60,9 %)
1 semana	6 (12,0 %)	2 (4,5 %)	8 (14,8 %)	9 (19,6 %)
2 semanas		2 (4,5 %)	2 (3,7 %)	4 (8,7 %)
3 semanas		4 (9,1 %)	2 (3,7 %)	4 (8,7 %)
4 semanas	1 (2,0 %)	3 (6,8 %)	1 (1,9 %)	1 (2,2 %)
Crofelémero frente a placebo [1]				
Razón de posibilidades		2,41	2,02	4,21
IC del 95 %		(0,84, 6,87)	(0,74, 5,56)	(1,56, 11,33)
Valor de p		0,1011	0,1727	0,0045

La Tabla 5 a continuación muestra los sujetos con respuesta clínica por mes. Como puede observarse a partir de la Tabla, los sujetos que responden y la tasa de respuesta aumentan cuanto más tiempo se le administre crofelémero a un sujeto.

Tabla 5: Sujetos con respuesta clínica mensual por mes en la fase de extensión sin placebo

Pacientes que responden en fase de extensión sin placebo	Crofelémero 125 mg * (N = 219) n (%)	Crofelémero 250 mg (N = 68) n (%)	Crofelémero 500 mg (N = 50) n (%)	Todo el Crofelémero (N = 337) n (%)
Mes 1	87/218 (39,9 %)	19/68 (27,9 %)	14/50 (28,0 %)	120/336 (35,7 %)
Mes 2	99/208 (47,6 %)	31/60 (51,7 %)	19/48 (39,6 %)	149/316 (47,2 %)
Mes 3	111/198 (56,1 %)	30/58 (51,7 %)	17/47 (36,2 %)	158/303 (52,1 %)
Mes 4	99/178 (55,6 %)	27/54 (50,0 %)	20/44 (45,5 %)	146/276 (52,9 %)
Mes 5	90/155 (58,1 %)	30/53 (56,6 %)	17/42 (40,5 %)	137/250 (54,8 %)

- 5 La Tabla 6 a continuación muestra el porcentaje de sujetos con respuesta al crofelémero en la consistencia de las heces. Como puede observarse en la Tabla 6, los sujetos a los que se les administraron 500 mg y 250 mg dos veces al día respondieron mejor que los de 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día.

Tabla 6: Porcentaje de sujetos con respuesta en la consistencia de las heces en la fase de tratamiento controlado con placebo

	placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg * (N = 136)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 46)
Etapa I				
Paciente que responde - n/Ni (%)	11/50 (22,0 %)	14/44 (31,8 %)	20/54 (37,0 %)	23/46 (50,0 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo		9,8 %	15,0 %	28,0 %
IC del 97,5 % de 1 aspecto[1]		(-8,1 %, ⁰⁰)	(-2,6 %, ⁰⁰)	(-8,8 %, ⁰⁰)
Valor de P de un aspecto (frente a placebo) [1]		0,1412	0,0470	0,0021
Combinado				
Paciente que responde - n/Ni (%)	49/186 (35,5 %)	53/136 (39,0 %)		
Diferencia de tratamiento frente a placebo		3,5 %		
IC del 97,5 % de 1 aspecto[1]		[-5,0 %, ⁰⁰)		
Valor de P de un aspecto (frente a placebo) [1]		0,1428		

- 10 La Tabla 7 a continuación muestra el número de meses de respuesta clínica de los sujetos con crofelémero en el estudio. La Tabla 7 demuestra de nuevo que cuanto más largo es el tratamiento, mejor es la respuesta al tratamiento.

Tabla 7: Número de meses con la respuesta clínica en el Placebo-Free Extensión Fase

Número de semanas de respuesta	Crofelémero 125 mg * (N = 219)	Crofelémero 250 mg (N = 66)	Crofelémero 500 mg ^(N: 50)
0 meses	69 (31,5 %)	25 (36,8 %)	25 (50,0 %)
1 mes	31 (14,2 %)	6 (8,8 %)	4 (8,0 %)
2 meses	19 (8,7 %)	10 (14,7 %)	4 (8,0 %)
3 meses	29 (13,2 %)	7 (10,3 %)	3 (6,0 %)
4 meses	25 (11,4 %)	10 (14,7 %)	4 (8,0 %)
5 meses	46 (21,0 %)	10 (14,7 %)	10 (20,0 %)

- 15 La Tabla 8 a continuación muestra el porcentaje de sujetos de raza blanca y de raza hispana y todas las demás razas con respuesta clínica. Esta tabla demuestra que las poblaciones de raza blanca y de raza hispana que recibieron crofelémero respondieron bien al tratamiento.

Tabla 8: Porcentaje de sujetos con respuesta clínica por raza en el controlado con placebo Fase de Tratamiento

	Placebo (N = 83)	Crofelémero 125 mg * (N = 84)	Crofelémero 250 mg (N = 44)	Crofelémero 500 mg (N = 38)
Raza: Blanca/hispana				
Etapa I				
Paciente que responde - n/Ni (%)	0/36 (0,0 %)	7/31 (22,6 %)	3/44 (6,8 %)	8/38 (21,1 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo		22,6 %	6,5 %	21,1 %
[IC del 95 %]		[7,9 %, 37,3 %]	[-0,6 %, 14,3 %]	[8,14 %, 34,0 %]
Valor de P frente a placebo [1]		0,0030	0,2481	0,0053
Combinado				
Paciente que responde - n/Ni (%)	6/83 (7,2 %)	19/84 (22,6 %)		
Diferencia de tratamiento frente a placebo		15,4 %		
[IC del 95 %]		[4,9 %, 25,9 %]		
Valor de P frente a placebo [1]		0,0083		
Raza: Otra				
Etapa I				
Paciente que responde - n/Ni (%)	1/14 (7,1 %)	2/13 (15,4 %)	2/10 (20,0 %)	1/8 (12,5 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo		8,2 %	12,9 %	5,4 %
[IC del 95 %]		[-15,6 %, 32,0 %]	[-15,4 %, 41,1 %]	[-21,2 %, 32,0 %]
Valor de P frente a placebo [1]		0,5956	0,5504	1,0000
Combinado				
Paciente que responde - n/Ni (%)	5/55 (9,1 %)	5/52 (9,6 %)		
Diferencia de tratamiento frente a placebo		0,5 %		
[IC del 95 %]		[-10,5 %, 11,6 %]		
Valor de P frente a placebo [1]		1,0000		

Nota: La respuesta clínica se definió como ≤ 2 heces acuosas por semana durante al menos 2 de las 4 semanas de evaluación de la eficacia.

Nota: El porcentaje se basa en Ni, número de sujetos que entraron en la etapa o combinaron.

- 5 En otro estudio, se trataron 400 sujetos con diarrea asociada al VIH crónica con crofelémero o placebo durante 7 días en un entorno hospitalario. El Crofelémero se proporcionó como comprimidos con revestimiento entérico a dosis de 250 mg y 500 mg o perlas con revestimiento entérico de 500 mg cuatro veces a diario, en comparación con un placebo correspondiente. Los sujetos que respondieron al tratamiento continuaron en una fase ambulatoria con enmascaramiento de tres semanas. La diferencia en la disminución del peso de las heces entre los sujetos que recibieron crofelémero y los sujetos que recibieron placebo no fue estadísticamente significativa mediante el análisis de eficacia primaria.
- 10 Sin embargo, un nuevo análisis de estos datos reveló que aproximadamente el 50 % de la población de estudio no tuvo diarrea acuosa al comienzo del estudio. La evaluación de la población con diarrea acuosa y urgencia al inicio del estudio reveló una mejoría estadísticamente significativa en la frecuencia y el peso de las deposiciones ($p < 0,05$) con el tratamiento. Los cambios en las heces anormales (acuosas y sueltas) fueron aún mayores, con mejoras significativas ($p < 0,015$) en el peso y la frecuencia de las heces anormales observadas el día 7. Aproximadamente 3 días fueron necesarios para que se estabilizaran los efectos antidiarreicos del crofelémero.
- 15 La Tabla 9 a continuación muestra datos de soporte adicionales que muestran que 125 mg, 250 mg y 500 mg de crofelémero fueron eficaces en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH.

Tabla 9. Criterio de evaluación principal de la eficacia**Porcentaje de sujetos con la respuesta clínica ***

	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg (N = 136)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 46)
Etapa 1				
Diferencia de tratamiento de paciente que responde	1/50 (2,0 %)	9/44 (20,5 %) 18,50 %	5/54 (9,3 %) 7,30 %	9/46 (19,6 %) 17,60 %
Etapa 2				
Diferencia de tratamiento de paciente que responde	10/88 (11,4 %)	15/92 (16,3 %) 4,90 %		
Combinado				
Diferencia de tratamiento de paciente que responde	11/138 (8,0 %)	24/136 (17,6 %) 9,60 %		
IC del 97,5 % de 1 aspecto		[1,2 %, ∞) 0,0096		
Valor de P de 1 aspecto (frente a placebo)				

* ≤ 2 deposiciones acuosas/semana durante > 2 de 4 semanas del período controlado con placebo de 4 semanas

La Tabla 10 a continuación muestra que el crofelémero es particularmente eficaz en el tratamiento de los hombres con diarrea asociada al VIH. El análisis adicional del subgrupo se muestra en la Figura 1. El criterio de valoración principal se analizó en subgrupos definidos por características demográficas y basales para evaluar la coherencia del efecto del tratamiento. La Figura 1 proporciona un resumen de cada uno de estos análisis de subgrupos, mostrando la diferencia de tratamiento en porcentaje de los pacientes que responden (crofelémero 125 mg dos veces al día frente a placebo) con intervalos de confianza y valores de p asociados. Como se muestra en la figura, se observó una eficacia coherente en los distintos subgrupos; un mayor porcentaje de sujetos tratados con crofelémero 125 mg dos veces al día experimentaron una respuesta clínica en comparación con el placebo en todos los subgrupos analizados.

Tabla 10. Efectos sobre características demográficos y basales - Género *

	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg (N = 136)
Género: Masculino		
Paciente que responde - n/Ni (%)	9/116 (7,8 %)	22/115 (19,1 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo [IC del 95 %]		11,40 % [2,7 %, 20,1 %]
Valor de P frente a placebo		0,0124
Género: Femenino		
Paciente que responde - n/Ni (%)	2/22 (9,1 %)	2/21 (9,5 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo [IC del 95 %]		0,40 % [-16,9 %, 17,8 %]
Valor de P frente a placebo		1

* La respuesta clínica se definió como ≤ 2 heces acuosas por semana durante al menos 2 de las 4 semanas de evaluación de la eficacia. Población con Intención de tratar.

De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto varón VIH positivo, que comprende: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto varón que lo necesite.

A continuación, la Tabla 11 muestra que los sujetos que tomaban inhibidores de la proteasa respondieron particularmente bien al tratamiento con crofelémero.

Tabla 11. Efectos sobre características demográficas y basales - Uso anterior de inhibidores de la proteasa *

	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg (N = 136)
Uso de IP en la selección - Sí:		
Paciente que responde - n/Ni (%)	6/97 (6,2 %)	15/86 (17,4 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo [IC del 95 %]		11,30 % [1,9 %, 20,6 %]

	(continuación) Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg (N = 136)
Valor de P frente a placebo		0,0204
Uso de IP en la selección - No:		
Paciente que responde - n/Ni (%)	5/41 (12,2 %)	9/50 (18,0 %)
Diferencia de tratamiento frente a placebo		5,80 %
[IC del 95 %]		[-8,8 %, 20,4 %]
Valor de P frente a placebo		0,5638

* La respuesta clínica se definió como ≤ 2 heces acuosas por semana durante al menos 2 de las 4 semanas de evaluación de la eficacia. Población con Intención de tratar.

De acuerdo con un aspecto, en el presente documento se proporcionan procedimientos de tratamiento de la diarrea asociada al VIH o de la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo que ha utilizado anteriormente inhibidores de la proteasa, que comprende: administrar de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero a un sujeto varón que lo necesite. Como se usa en el presente documento, "utilizado anteriormente" incluye, por ejemplo, sujetos que han utilizado inhibidores de la proteasa (IP) antes de la terapia con crofelémero o solapados con la terapia con crofelémero, pero el uso de IP comenzó antes de la primera dosis de la terapia con crofelémero.

Tabla 12. Criterios de evaluación de eficacia secundarios

Población con intención de tratar

Deposiciones acuosas/día	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias de tratamiento entre 125 mg frente a placebo Etapas 1: numéricamente mayor en 500 mg frente a placebo (-0,91/día frente a -0,62/día; p = 0,0713)
Puntuación de la consistencia de las heces	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa para 125 mg frente a placebo (-0,35 frente a -0,25; p = 0,0168)
Dolor/malestar abdominal diario	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias de tratamiento entre 125 mg frente a placebo Etapas 1: 125 mg frente a placebo (-0,35 frente a -0,13; p = 0,0170)
Días/semana con urgencia	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias de tratamiento entre 125 frente a placebo
Días/semana con incontinencia fecal	<ul style="list-style-type: none"> Diferencias numéricas para 125 mg frente a placebo (-0,96 frente a -0,55; p = 0,0643)
Deposiciones/día	<ul style="list-style-type: none"> No existen diferencias de tratamiento entre 125 mg frente a placebo

La Figura 1 y la Tabla 13 muestran sujetos con respuesta clínica en el cruce con fase sin placebo de la población de seguridad. CP = fase controlada con placebo y SP = fase sin placebo. Estos datos muestran que los sujetos tratados previamente con placebo tuvieron un fuerte aumento de la eficacia cuando se cruzaron con crofelémero 125 mg. Estos datos también demuestran que la eficacia del crofelémero siguió aumentando con el tiempo de uso.

Tabla 13. Sujetos con respuesta clínica en el cruce con fase sin placebo, población de seguridad

Mes	Dato estadístico ¹	Placebo (N = 126)	Crofelémero 125 mg (N = 99)	Crofelémero 250 mg (N = 15)	Crofelémero 500 mg (N = 12)
Mes 1	Paciente que responde - n/Ni (%)	11/126 (8,7 %)	36/99 (36,4 %)	3/15 (20,0 %)	2/12 (16,7 %)
	Relación de probabilidades (IC del 95 %)		0,17 (0,09,0,32)		
	Valor de P (frente a placebo en CP)		<0,0001		
Mes 2	Paciente que responde - n/Ni (%)		42/95 (44,2 %)	8/15 (53,3 %)	2/12 (16,7 %)
	Relación de probabilidades (IC del 95 %)		0,12 (0,06, 0,24)		
	Valor de p (frente a placebo en CP)		<0,0001		

Mes	Dato estadístico ¹	(continuación)			
		Placebo (N = 126)	Crofelémero 125 mg (N = 99)	Crofelémero 250 mg (N = 15)	Crofelémero 500 mg (N = 12)
Mes 3	Paciente que responde - n/Ni (%)		48/89 (53,9 %)	5/14 (35,7 %)	2/11 (18,2 %)
	Relación de probabilidades (IC del 95 %)		0,07 (0,03, 0,15)		
	Valor de P (frente a placebo en CP)		<0,0001		
Mes 4	Paciente que responde - n/Ni (%)		43/77 (55,8 %)	5/13 (38,5 %)	2/9 (22,2 %)
	Relación de probabilidades (IC del 95 %)		0,07 (0,03, 0,15)		
	Valor de P (frente a placebo en CP)		<0,0001		
Mes 5	Paciente que responde - n/Ni (%)		37/67 (55,2 %)	6/13 (46,2 %)	1/8 (12,5 %)
	Relación de probabilidades (IC del 95 %)		0,07 (0,03, 0,16)		
	Valor de P (frente a placebo en CP)		<0,0001		

¹ Relación de pacientes que responden y valor de p obtenida a partir de estimaciones de parámetros con efecto sobre el tratamiento y la región.

Tabla 14. Sujetos con respuesta en la consistencia de las heces *

Población con intención de tratar

	Placebo (N = 138)	Crofelémero 125 mg (N = 136)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 46)
Etapa 1				
Paciente que responde	11/50 (22,0 %)	13/44 (31,8 %)	20/54 (37,0 %)	23/46 (50,0 %)
Diferencia de tratamiento		9,80 %	15,00 %	28,00 %
Etapa 2				
Paciente que responde	38/88 (43,2 %)	39/92 (42,4 %)		
Diferencia de tratamiento		-0,80 %		
Combinado				
Paciente que responde	49/138 (35,5 %)	53/136 (39,0 %)		
Diferencia de tratamiento		3,50 %		

* Puntuación de la consistencia de las heces de < 4 al menos 2 de las 4 semanas de evaluación de la eficacia.

5 La Figura 2 y la Tabla 14 muestran los sujetos con respuesta en la consistencia de las heces en el cruce con la fase sin placebo en la población de seguridad. CP = fase controlada con placebo y SP = Fase sin placebo. Estos datos muestran que los sujetos previamente tratados con placebo tuvieron un fuerte aumento de la eficacia cuando se cruzaron con crofelémero 125 mg. Estos datos también demuestran que la eficacia del crofelémero siguió aumentando con el tiempo de uso.

Tabla 15. Sujetos con hallazgos anormales en el ECG

Población de seguridad

Característica, n (%)	Placebo (N = 137)	Crofelémero 125 mg (N = 130)	Crofelémero 250 mg (N = 54)	Crofelémero 500 mg (N = 42)	Todo el Crofelémero (N = 226)
Hallazgo de ECG anormal después de los valores basales ¹	35 (25,5 %)	34 (26,2 %)	18 (33,3 %)	13 (31,0 %)	65 (28,8 %)
Intervalo QT (ms)					
> 450 con línea base < 450	2 (1,5 %)	4 (3,1 %)	1 (1,9 %)	0	5 (2,2 %)
> 480 con línea base < 480	1 (0,7 %)	0	1 (1,9 %)	0	1 (0,4 %)
> 500 con línea base < 500	0	0	1 (1,9 %)	0	1 (0,4 %)
Cambio desde la línea base 30-60	9 (6,6 %)	4 (3,1 %)	6 (11,1 %)	3 (7,1 %)	13 (5,8 %)
Cambio desde la línea base > 60	4 (2,9 %)	1 (0,8 %)	2 (3,7 %)	0	3 (1,3 %)
Corrección por regresión lineal del intervalo QT (ms)					
> 450 con línea base < 450	2 (1,5 %)	4 (3,1 %)	1 (1,9 %)	0	5 (2,2 %)
> 480 con línea base < 480	1 (0,7 %)	0	1 (1,9 %)	0	1 (0,4 %)
> 500 con línea base < 500	0	0	1 (1,9 %)	0	1 (0,4 %)
Cambio desde la línea base 30-60	7 (5,1 %)	4 (3,1 %)	6 (11,1 %)	3 (7,1 %)	13 (5,8 %)
Cambio desde la línea base > 60	4 (2,9 %)	1 (0,8 %)	2 (3,7 %)	0	3 (1,3 %)
Corrección de Fridericia del intervalo QT (ms)					
> 450 con línea base < 450	6 (4,4 %)	1 (0,8 %)	2 (3,7 %)	0	3 (1,3 %)
> 480 con línea base < 480	1 (0,7 %)	1 (0,8 %)	0	0	1 (0,4 %)
> 500 con línea base < 500	1 (0,7 %)	0	0	0	0
Cambio desde la línea base 30-60	3 (2,2 %)	5 (3,8 %)	2 (3,7 %)	1 (2,4 %)	8 (3,5 %)
Cambio desde la línea base > 60	4 (2,9 %)	0	1 (1,9 %)	0	1 (0,4 %)
Corrección de Bazett del intervalo QT (ms)					
> 450 con línea base < 450	8 (5,8 %)	4 (3,1 %)	2 (3,7 %)	0	6 (2,7 %)
> 480 con línea base < 480	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	1 (1,9 %)	0	3 (1,3 %)
> 500 con línea base < 500	2 (1,5 %)	0	0	0	0
Cambio desde la línea base 30-60	7 (5,1 %)	8 (6,2 %)	3 (5,6 %)	1 (2,4 %)	12 (5,3 %)
Cambio desde la línea base > 60	3 (2,2 %)	1 (0,8 %)	1 (1,9 %)	0	2 (0,9 %)

La Tabla 15 demuestra que es seguro proporcionar el crofelémero a los sujetos y que no existen problemas del intervalo QT asociados al uso. Esto es sorprendente y ventajoso sobre otras moléculas utilizadas para tratar la diarrea y el SII, que se sabe que se asocian a problemas del QT.

5

A partir de los datos y figuras anteriores, se ha demostrado que la proporción de pacientes que responden clínicamente fue significativamente mayor en el grupo del crofelémero 125 mg en comparación con el placebo ($p = 0,0096$; datos combinados). Los sujetos de conmutación del placebo al Crofelémero al término de la fase controlada por placebo alcanzaron tasas de respuesta clínica de entre el 36,4 % y el 55,8 % para cada uno de los 5 meses de la fase sin placebo ($p < 0,0001$; para los datos recogidos antes de bloqueo). Las puntuaciones de consistencia de las heces mejoraron significativamente en los sujetos que recibieron 125 mg de crofelémero en comparación con el placebo ($p = 0,0168$; datos combinados). Los días por semana que los sujetos experimentaron incontinencia fecal disminuyeron en los sujetos que recibieron 125 mg de crofelémero en comparación con el placebo ($p = 0,0643$; datos combinados). También se demostró que crofelémero fue bien tolerado y demostró un perfil de seguridad comparable con el placebo y no se han identificado diferencias clínicamente importantes en las evaluaciones de seguridad.

10

15

Tabla 16. Estudio de variación de la dosis para el tratamiento del SII-d: todos sujetos aleatorizados

Diseño:	P2, R, DC, CP, estudio de variación de la para el tratamiento del SII-d
Tratamiento:	Crofelémero 125, 250, 500 mg dos veces al día o placebo durante 12 semanas
N:	125 mg: 62, 250 mg: 60, 500 mg: 62, placebo: 61
Criterio de valoración principal:	Consistencia de las heces diaria

(continuación)

Resultado:	Definición de la Fundación ROMA ¹	Mes 1 = 2,6 %
	Δ de Tratamiento, dosis de 125 mg	Mes 2 = 9,0 %
		Mes 3 = 10,7 %
	Los 3 meses: Relación de probabilidades	1,51 (0,78, 2,92)
	Definición de la FDA ²	Mes 1 = 0,6 %
	Δ de Tratamiento, dosis de 125 mg	Mes 2 = 2,2 %
	Mes 3 = -4,4 %	
	Los 3 meses: Relación de probabilidades	1,09 (0,54, 2,20)

¹ Paciente que responde semanalmente en la consistencia de las heces de la Fundación ROME: Sujetos con < 25 5 de días con heces acuosas en una semana dada. Basado en la Tabla adjunta 1.1

² Paciente que responde semanalmente en la consistencia de las heces de la FDA: Pacientes con una consistencia de las heces promedio semanal puntuada < 4 (4 = Heces sueltas)

La Tabla 16 demuestra que el crofelémero es un tratamiento eficaz para el SII-d. También demuestra que el crofelémero es un tratamiento eficaz para el tratamiento de la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d.

5 En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d durante al menos un mes.

En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d entre un mes y dos meses o más. En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d entre aproximadamente un mes y tres meses o más.

10 En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d durante al menos un mes a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d entre un mes y dos meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

15 **Tabla 17. Estudio de variación de la dosis para el tratamiento del SII-d: todos sujetos femeninos aleatorizados**

Diseño:	P2, R, DC, CP, estudio de variación de la para el tratamiento del SII-d	
Tratamiento:	Crofelémero 125, 250, 500 mg dos veces al día o placebo durante 12 semanas	
N:	125 mg: 46, placebo: 46	
Criterio de valoración principal:	Consistencia de las heces diaria	
Resultado:	Definición de la Fundación ROMA ¹	Mes 1 = 6,5 %
	Δ de Tratamiento, dosis de 125 mg	Mes 2 = 10,8 %
		Mes 3 = 10,8 %
	Los 3 meses: Relación de probabilidades	1,88 (0,87, 4,06)
	Definición de la FDA ²	Mes 1 = 2,1 %
	Δ de Tratamiento, dosis de 125 mg	Mes 2 = 2,2 %
	Mes 3 = -4,4 %	
	Los 3 meses: Relación de probabilidades	1,20 (0,52, 2,75)

¹ Paciente que responde semanalmente en la consistencia de las heces de la Fundación ROME: Sujetos con < 25 5 de días con heces acuosas en una semana dada. Basado en la Tabla adjunta 1.1

² Paciente que responde semanalmente en la consistencia de las heces de la FDA: Pacientes con una consistencia de las heces promedio semanal puntuada < 4 (4 = Heces sueltas)

20 La Tabla 17 demuestra que el crofelémero es un tratamiento eficaz para el SII-d, especialmente para el tratamiento del SII-d en mujeres. También demuestra que crofelémero es un tratamiento eficaz para el tratamiento de la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d y especialmente para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d en mujeres.

25 En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d en mujeres durante al menos un mes a 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d en mujeres entre un mes y dos meses a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar la consistencia anormal de las heces asociada al SII-d en mujeres entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

Tabla 18. Estudio de variación de la dosis para el tratamiento del SII-d en sujetos aleatorizados todos femeninos

Diseño:	P2, R, DC, CP, estudio de variación de la para el tratamiento del SII-d en mujeres		
Tratamiento:	Crofelémero 125 dos veces al día o placebo durante 12 semanas		
N:	125 mg: 120, placebo: 120		
Criterio de valoración principal:	Dolor abdominal diario ¹		
Resultado:	Placebo (N =120)	125 mg (N = 120)	Valor de P
Mes 1	66 (55,0 %)	75 (62,5%)	0,2316
Mes 2	61 (50,8 %)	82 (68,3 %)	0,0059
Mes 3	65 (54,2 %)	79 (65,8)	0,0662
Los 3 meses	Relación de probabilidades (1,03, 2,70) p = 0,0357		

¹ Paciente que responde semanalmente al dolor abdominal se define como sujetos con al menos un 30 % de mejora en comparación con la puntuación basal de dolor abdominal en una semana dada

5 La Tabla 18 demuestra que crofelémero es un tratamiento eficaz para el SII-d, especialmente para el tratamiento del SII-d en mujeres. También demuestra que el crofelémero es un tratamiento eficaz para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d y especialmente para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d en mujeres.

En una realización, se administra crofelémero para tratar la SII-d durante al menos un mes.

En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d entre un mes y dos meses o más. En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

10 En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d durante al menos un mes a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d entre un mes y dos meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

15 En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d en mujeres durante al menos un mes a 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d en mujeres entre un mes y dos meses a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el SII-d en mujeres entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d durante al menos un mes.

20 En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d entre un mes y dos meses o más. En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

25 En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d durante al menos un mes a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d entre un mes y dos meses o más tiempo a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

30 En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d en mujeres durante al menos un mes a 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-d en mujeres entre un mes y dos meses a aproximadamente 125 mg dos veces al día. En una realización, se administra crofelémero para tratar el dolor abdominal asociado al SII-D en mujeres entre un mes y tres meses o más a aproximadamente 125 mg dos veces al día.

35 **Ejemplo 10: Un estudio de Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la eficacia del Crofelémero administrado por vía oral para el tratamiento sintomático de la diarrea en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)**

Este estudio era un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (2 sitios de estudio), de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de perlas de crofelémero 500 mg en sujetos con diarrea asociada al VIH.

40 Los objetivos principales del estudio eran evaluar la seguridad y la eficacia del crofelémero administrado por vía oral durante 96 horas para el tratamiento sintomático de la diarrea en pacientes con SIDA. Los objetivos secundarios fueron 1) caracterizar la concentración de iones cloruro en heces y la salida diaria de cloruro en heces en los

pacientes con SIDA con diarrea, 2) comparar la concentración de iones cloruro en heces y la salida diaria de cloruro en heces en pacientes con SIDA con diarrea tratados con crofelémero o placebo y 3) evaluar la consistencia de las heces en los pacientes con SIDA con diarrea tratados con crofelémero o placebo.

- 5 Hubieron 3 períodos de evaluación durante el estudio: 1) un período de selección de 24 horas en pacientes ingresados para asegurar que los sujetos cumplieran todos los criterios de estudio, durante el cual se evaluó el peso basal de las heces; 2) un período de tratamiento de pacientes ingresados de 4 días, durante el cual todos los sujetos recibieron su tratamiento asignado 4 veces por día (días 1-4); sujetos fueron dados de alta después de 96 horas de tratamiento si eran clínicamente estables; y 3) una visita de seguimiento 7-9 días después del alta del hospital. El uso de MAD no estaba permitido durante el estudio.
- 10 Las mediciones de eficacia incluyeron evaluaciones del peso y la frecuencia de las heces, la frecuencia de heces anormales, PDGI, MORE, el peso corporal, el tiempo hasta la recurrencia de la diarrea y el número de abandonos precoces (antes de la finalización de los 4 días de tratamiento).

Los criterios de evaluación de la eficacia en este estudio fueron los que se indican a continuación:

- 15 El criterio de evaluación principal de la eficacia en este estudio fue el cambio en el peso total diario de las heces durante el período de tratamiento. Los criterios de evaluación de la eficacia secundarios del estudio fueron la frecuencia de heces anormales, definida como heces acuosas o blandas (cambio en la frecuencia de heces anormales diaria), frecuencia de las heces (cambio en la frecuencia de las heces diaria), PDGI (cambio desde la línea base en PDGI para cada día [Días 1 a 4]), la concentración de cloruro en heces (mg de cloruro/g de peso de heces, el cambio en la concentración de cloruro en las heces diaria) y la medición de las puntuaciones de alivio, donde MORE era el máximo de: a) el tiempo desde el inicio del período de tratamiento hasta la primera deposición anormal, b) el tiempo máximo entre heces anormales o c) el tiempo entre las últimas heces anormales y el final del período de tratamiento.
- 20

- La PDGI era la suma diaria de las puntuaciones medias de los síntomas para cada uno de 7 síntomas (náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o calambres, exceso de flatulencia, urgencia, tenesmo e incontinencia) puntuadas 4 veces por día. Los síntomas se clasificaron en una escala de 4 puntos desde 0 = ausente a 3 = grave.
- 25

Se inscribió un total de 85 sujetos en el estudio en los 2 sitios de estudio. Dos de los sujetos en cada uno de los 2 grupos de tratamiento se retiraron antes de la finalización del período de tratamiento en pacientes ingresados.

Todos los sujetos aleatorizados (n = 85) recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio y se incluyeron en el análisis de la eficacia.

30

Tabla 19: Datos demográficos:

Característica Categoría o dato estadístico	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)
Edad, años		
Media (± DT)	38,9 (7,6)	41,0 (8,8)
Mediana	36	40
Mín, Máx	27, 55	21, 60
Sexo, n (%)		
Masculino	41 (97,6))	42 (97,7)
Femenino	1 (2,4)	1 (2,3)
Raza, n (%)		
Blanca	26 (61,9)	32 (74,4)
Hispana	7 (16,7)	6 (14,0)
Afroamericana	7 (16,7)	5 (11,6)
Otra	2 (5,0)	0

Abreviaturas: IDT = intención de tratar; Máx = máxima; Min: mínima; DT = desviación típica

- 35 El número de heces no consistentes (es decir, blandas o líquidas)/día al inicio del estudio (selección [Día 0]) y durante la semana antes de la línea base, y la gravedad de la enfermedad se presentan en la Tabla. La media (± DT) de heces no formadas/día al inicio del estudio fue de 5,5 (3,3) en el grupo placebo y 4,6 (2,6) en el grupo de crofelémero. La mayoría de los sujetos tenían una gravedad leve (3-4 heces/día) o moderada (5-8 heces/día) de la enfermedad al inicio del estudio. Cinco sujetos en el grupo de crofelémero y 4 sujetos en el grupo de placebo tuvieron diarrea severa (> 9 heces/día).

Tabla 20: Evaluaciones basales de diarrea: (población IDT)

Característica Categoría o Estadística	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)
Heces no consistentes durante 24 horas antes de la primera dosis del fármaco de ensayo (selección[Día 0]), heces/día		
Media (± DT)	5,6 (2,9)	4,6 (2,5)
Mediana	5	4
(continuación)		
Heces no consistentes durante 24 horas antes de la primera dosis del fármaco de ensayo (selección[Día 0]), heces/día		
Mín, Máx	1, 6	0, 10
Heces no consistentes durante la semana anterior a la primera dosis del fármaco de ensayo (selección[Día 0]), heces/día		
Media (± DT)	5,5 (2,9)	5,1 (2,3)
Mediana	6	5
Mín, Máx	1, 15	2, 10
Gravedad de la diarrea, n (%)		
Leve (3-4 heces/día)	10 (40,0)	15 (57,1)
Moderada (5-8 heces/día)	13 (52,0)	8 (30,8)
Severa (> 9 heces/día)	2 (8,0)	3 (11,5)

Abreviaturas: IDT = intención de tratar; Máx = máxima; Min: mínima; DT = desviación típica

5 La mayoría de los sujetos (71 de 85) recibieron medicamentos antirretrovíricas simultáneos: 36 de 42 (85,7 %) en el grupo de placebo y 35 de 43 (81,4 %) en el grupo de crofelémero. Los inhibidores de proteasa fueron tomados por el 69,4 % de los sujetos. El uso simultáneo de los antirretrovíricas, incluyendo los inhibidores de la proteasa, fue equilibrado entre los grupos.

10 El análisis de la eficacia principal fue el cambio en el peso total de las heces diarias durante el período de tratamiento de 4 días en pacientes ingresados. El criterio de valoración principal de la reducción en peso de las heces es una medida adecuada de la magnitud de la diarrea acuosa en pacientes con diarrea asociada al VIH debido al alto contenido de agua en la diarrea experimentada por estos pacientes.

15 Como se muestra en la Tabla 21, hubo disminuciones significativamente mayores en el peso de las heces desde el momento basal hasta el día 4 (último día de tratamiento) en el grupo de crofelémero en comparación con el placebo ($p = 0,0335$ mediante modelo lineal generalizado) en la población IDT. El análisis de mediciones repetidas de los datos longitudinales en el transcurso del período de tratamiento de 4 días no mostró mejoras significativas en el grupo de crofelémero en comparación con el placebo; $p = 0,4108$ para cambios en el peso total de las heces.

Tabla 21: Cambio en el peso de las heces

Período de pacientes ingresados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)	Valor de P (frente a placebo) ^a
Peso de las heces en el momento basal (g)			
Media (± DT)	730,9 (720,14)	861,3 (604,67)	0,3832
Mediana	547,0	707,7	
Mín, Máx	206, 4701	220, 3407	
Categorías de peso de las heces en el momento basal, n (%)			
Baja (≤ 740 g)	28 (66,7)	24 (55,8)	0,2725
Alta (> 740 g)	14 (33,3)	19 (44,2)	
Cambio en el peso de las heces: desde el momento basal hasta el día 4 (g)			
Media (± DT)	-192,4 (381,57)	-401,3 (531,65)	0,0335
Mediana	-232,8	-267,5	
Mín, Máx	-1319, 683	-1815,854	

Abreviaturas: IDT = intención de tratar; Max = máximo; Min = mínimo, DT = desviación típica.

Un valor de P para la línea base significa que la comparación es a partir del modelo lineal generalizado con centro de análisis como covariable. Un valor de P para la comparación en porcentaje de la línea base es a partir del ensayo CMH con centro de análisis como covariable. Las estimaciones y los valores de p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de la línea base, con variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de la línea base (valor = bajo para ≤ 740 g y alto para > 740 g en peso de las heces) y la interacción entre el tratamiento y la categoría de la línea base (si el valor de $p > 0,15$, el término de interacción no se incluyó).

El efecto del crofelémero en la disminución del peso de las heces fue más pronunciado en el subgrupo de los sujetos con la línea base de peso de las heces > 740 g en comparación con los sujetos con la línea base de peso de las heces ≤ 740 g (los valores de p para las diferencias con respecto al placebo fueron 0,0202 [subgrupo > 740 g] frente a 0,6820 [subgrupo ≤ 740 g]).

- 5 Hubo disminuciones significativamente mayores desde el momento basal en el peso de las heces el Día 3 en el grupo de crofelémero comparación con el placebo (p = 0,0128).

Resultados de eficacia secundarios

- 10 Se observaron disminuciones significativamente mayores en la frecuencia de heces anormales (es decir, heces acuosas o blandas) desde el momento basal hasta el día 4 en el grupo de crofelémero en comparación con el placebo (p = 0,0069 mediante modelo lineal generalizado) en la población de IDT. El análisis de medidas repetidas de los datos longitudinales a lo largo del período de tratamiento también indicó reducciones significativamente mayores en el grupo de crofelémero en comparación con placebo; p = 0,0330 para los cambios en la frecuencia de las heces anormales. Además, los sujetos en el grupo de crofelémero tuvieron una disminución significativamente mayor de la frecuencia de las heces anormales desde el momento basal hasta el día 2 (p = 0,0454) y desde el momento basal hasta el día 3 (p = 0,0064) en comparación con sujetos en el grupo de placebo.

Tabla 22: Frecuencia de heces anormales

Período de pacientes ingresados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)	Valor de P (frente a placebo) ^a
Frecuencia de heces anormales (heces blandas o acuosas) en el momento basal (g)			
Media (± DT)	4,8 (2,12)	4,9 (2,58)	
Mediana	4,0	4,0	0,9933
Mín, Máx	3, 12	2, 14	
Categorías de la frecuencia de heces anormales en el momento basal, n (%)			
Baja (≤ 5/día)	30 (71,4)	32 (74,4)	
Alta (>5/día)	12 (28,6)	11 (25,6)	0,7847
Cambio en la frecuencia de heces anormales: desde el momento basal hasta el día 4, heces anormales/día			
Media (± DT)	-2,1 (1,94)	-2,8	0,0069
Mediana	-2,0	-3,0	
Mín, Máx	-6,4	-11,2	

Abreviaturas: IDT = intención de tratar; Max = máximo; Min = mínimo, DT = desviación típica.

Un valor de P para la línea base significa que la comparación es a partir del modelo lineal generalizado con centro de análisis como covariable. Un valor de P para la comparación en porcentaje de la línea base es a partir del ensayo CMH con centro de análisis como covariable. Las estimaciones y los valores de p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de la línea base, con variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de la línea base (valor = bajo para ≤ 5/día y alto para > 5/día en la frecuencia de heces anormales) y la interacción entre el tratamiento y la categoría de la línea base (si el valor de p > 0,15, el término de interacción no se incluyó).

- 20 El efecto del crofelémero en la disminución de la frecuencia de las heces anormales fue más pronunciado en el subgrupo con recuentos elevados anormales de heces en el momento basal (> 5/día) en comparación con el subgrupo con recuentos bajos de heces anormales en el momento basal (< 5/día; los valores de p para las diferencias con respecto al placebo fueron 0,0041 [subgrupo > 5/día] frente a 0,8184 [subgrupo ≤ 5/día]).

- 25 Se observaron reducciones significativamente mayores en la frecuencia de las heces (es decir, heces consistentes, acuosas y blandas) desde el momento basal hasta el día 4 en el grupo de crofelémero en comparación con placebo (p = 0,0046 mediante modelo generalizado lineal) en la población de IDT (Tabla 23). El análisis de mediciones repetidas de los datos longitudinales a lo largo del período de tratamiento también indican reducciones significativamente mayores en el grupo de crofelémero en comparación con placebo; p = 0,0236 para los cambios en la frecuencia de las heces.

- 30 El efecto del crofelémero en la disminución de la frecuencia de las heces fue más pronunciado en el subgrupo con recuentos elevados de heces en el momento basal (> 5/día) en comparación con el subgrupo con recuentos bajos de heces en el momento basal (≤ 5/día) (valores de p para las diferencias con respecto al placebo fueron 0,0019 [subgrupo > 5/día] frente a 0,7912 [subgrupo ≤ 5/día]).

Tabla 23: Frecuencia de las heces

Período de pacientes ingresados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)	Valor de P (frente a placebo) ^a
Frecuencia de las heces en el momento basal, heces/día			
Media (± DT)	5,1 (2,22)	5,0 (2,46)	
Mediana	4,0	4,0	0,8442
Mín, Máx	3, 12	2, 14	
Categorías de la frecuencia de las heces en el momento basal, n (%)			
Baja (≤ 5/día)	27 (64,3)	32 (74,4)	
Alta (>5/día)	15 (35,7)	11 (25,6)	0,2850
Cambio en la frecuencia de las heces: desde el momento basal hasta el día 4;			
Media (± DT)	-1,7 (1,92)	-2,5 (2,45)	
(continuación)			
Período de pacientes ingresados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelémero 500 mg (n = 43)	Valor de P (frente a placebo) ^a
Cambio en la frecuencia de las heces: desde el momento basal hasta el día 4;			
Mediana	-2,0	-2,5	0,0116
Mín, Máx	-5,5	-10,2	

Abreviaturas: IDT = intención de tratar; Max = máximo; Min = mínimo, DT = desviación típica.

Un valor de P para la línea base significa que la comparación es a partir del modelo lineal generalizado con centro de análisis como covariable. Un valor de P para la comparación en porcentaje de la línea base es a partir del ensayo CMH con centro de análisis como covariable. Las estimaciones y los valores de p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de la línea base, con variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de la línea base (valor = bajo para ≤ 5/día y alto para > 5/día en la frecuencia de las heces) y la interacción entre el tratamiento y la categoría de la línea base (si el valor de p > 0,15, el término de interacción no se incluyó).

- 5 El grupo de crofelémero tuvo disminuciones significativamente mayores en la frecuencia de las heces desde el momento basal hasta el Día 2 (p = 0,0223) y desde el momento basal hasta el día 3 (p = 0,0140) en comparación con el placebo.

Puntuación diaria de los síntomas gastrointestinales

- 10 En un análisis de mediciones repetidas de los datos longitudinales en el transcurso del período de pacientes ingresados (es decir, cambios desde el momento basal en cada día durante los días 1-4), se observó una tendencia estadística que indica una mayor mejora en las puntuaciones de PDGI en el grupo de crofelémero en comparación con el placebo (p = 0,0559).

Concentraciones de cloruro en las heces

- 15 Se midieron las concentraciones de cloruro en heces en este estudio debido a que el efecto antisecretor, antidiarreico, del crofelémero es probablemente debido a la inhibición del canal CFTR y CACC en el lumen GI; esta inhibición bloquea la secreción de Cl⁻ luminal y la pérdida de un gran volumen de agua acompañante en la diarrea secretora (Fischer 2004; *Tradtrantip* 2010); por tanto la secreción de Cl⁻ luminal reducida debería dar como resultado concentraciones de cloruro en heces inferiores. Los sujetos en el grupo de crofelémero tuvieron reducciones significativamente mayores en las concentraciones de cloruro en heces desde el momento basal hasta el día 4 en comparación con el placebo (p = 0,0024 mediante modelo lineal generalizado) entre los sujetos con datos de cloruro en heces (placebo n = 25, crofelémero n = 26). Los cambios medios (± DT) desde el momento basal hasta el Día 4 fueron 0,123 (0,7138) mg/g en el grupo de placebo y -0,245 (0,5556) mg/g en el grupo de crofelémero.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Una composición de crofelémero para su uso en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo mediante la administración de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; la administración de aproximadamente 250 mg por día; la administración de aproximadamente 500 mg por día; la administración de aproximadamente 1000 mg por día; la administración de aproximadamente 125 mg dos veces por día; la administración de aproximadamente 250 mg dos veces por día; o la administración de aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero al sujeto que lo necesite,
 5 opcionalmente en la que un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra uno o más de entre una disminución en el número de deposiciones por día, una disminución en el número de deposiciones acuosas por día, una mejora en la puntuación abdominal diaria para el dolor o malestar, una mejora en la puntuación de la consistencia de las deposiciones diaria, una disminución de la consistencia de las heces, una disminución en el número de días por semana que el sujeto experimenta urgencia, una disminución en el número de días por semana que el sujeto experimenta incontinencia fecal o una disminución en las visitas no programadas por un empeoramiento significativo de la diarrea.
 10
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la consistencia de las heces se trata en el sujeto VIH positivo;
 opcionalmente en la que el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una mejora en la puntuación de la consistencia de las heces diaria.
 20
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la consistencia de las heces mejora en el sujeto VIH positivo,
 opcionalmente en la que el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución de la consistencia de las heces.
 25
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la diarrea acuosa se alivia en el sujeto VIH positivo,
 opcionalmente en la que el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución en el número de deposiciones acuosas por día.
 30
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el número de deposiciones por día se reduce en el sujeto VIH positivo,
 opcionalmente en la que el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una disminución en el número de deposiciones por día.
 35
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la administración es de entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 6 meses, o de entre aproximadamente 3 días y 6 meses.
 40
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la mejora de los síntomas comienza el día 3, o en la que la mejora de los síntomas aumenta con una mayor duración de la administración después del día 3.
 45
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el sujeto es de ascendencia de raza blanca o hispana.
 50
9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la administración es durante al menos 8 días, de entre aproximadamente 8 días y aproximadamente 24 semanas, durante aproximadamente 6 meses, durante aproximadamente 6 meses o más, o durante la duración de la infección por VIH.
 55
10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la respuesta al tratamiento aumenta después de que el crofelémero se haya administrado durante más de 4 meses.
 60
11. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que los síntomas aumentados o disminuidos se miden a partir de una línea base.
 65
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el número de días por semana que el sujeto experimenta la incontinencia fecal asociada a la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a TARGA disminuye.
 70
13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto es un sujeto VIH positivo
 75

varón.

14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sujeto es un sujeto VIH positivo que ha utilizado anteriormente inhibidores de la proteasa.

5 15. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 250 mg por día de crofelémero al sujeto.

16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 500 mg por día de crofelémero al sujeto.

10 17. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 1000 mg por día de crofelémero al sujeto.

15 18. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día de crofelémero al sujeto.

20 19. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día de crofelémero al sujeto.

20 20. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el tratamiento de la diarrea asociada al VIH o la diarrea asociada a la terapia antirretrovírica altamente activa (TARGA) en un sujeto VIH positivo, que comprende administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelémero al sujeto.

25

FIG. 1

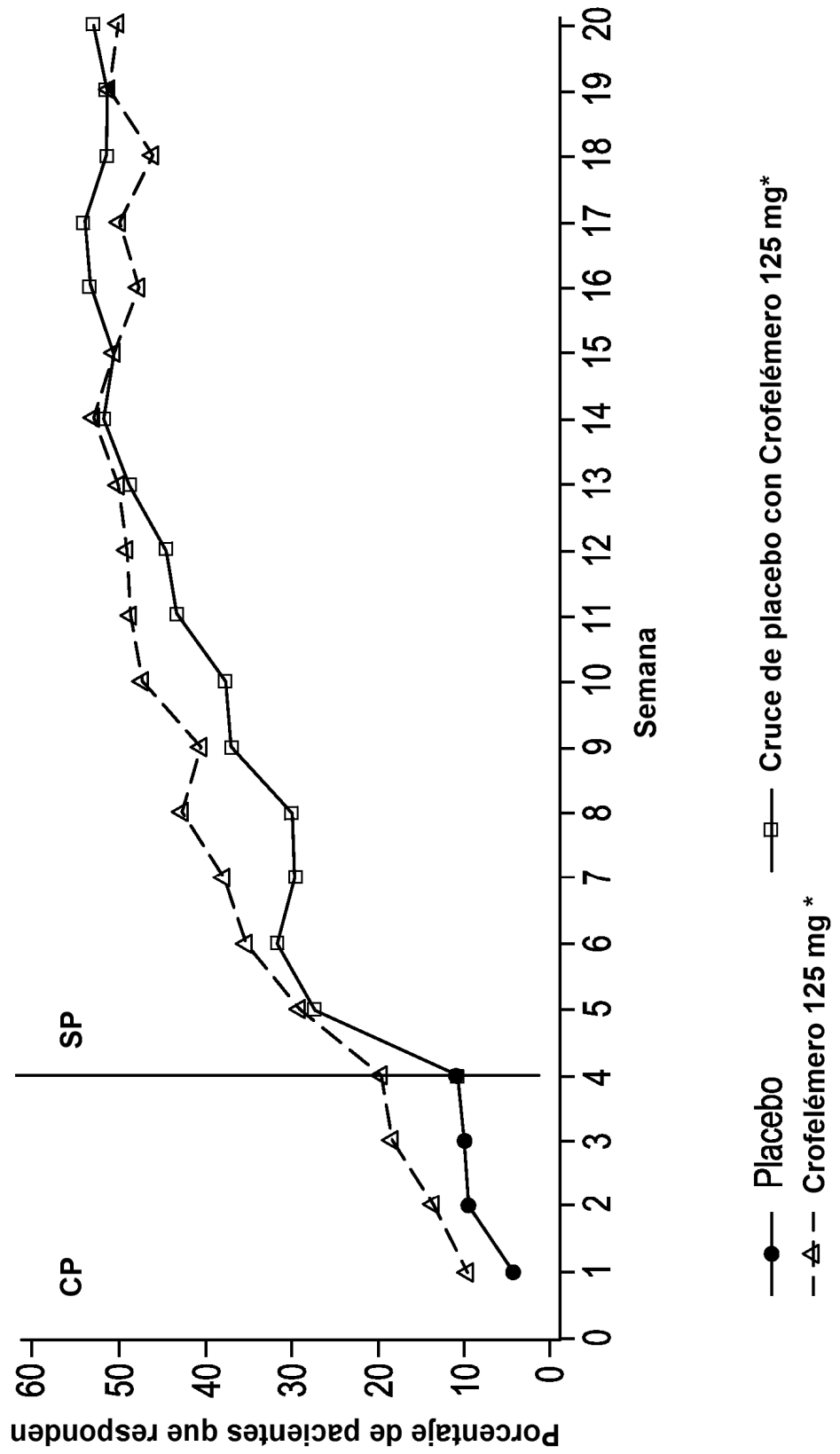


FIG. 2

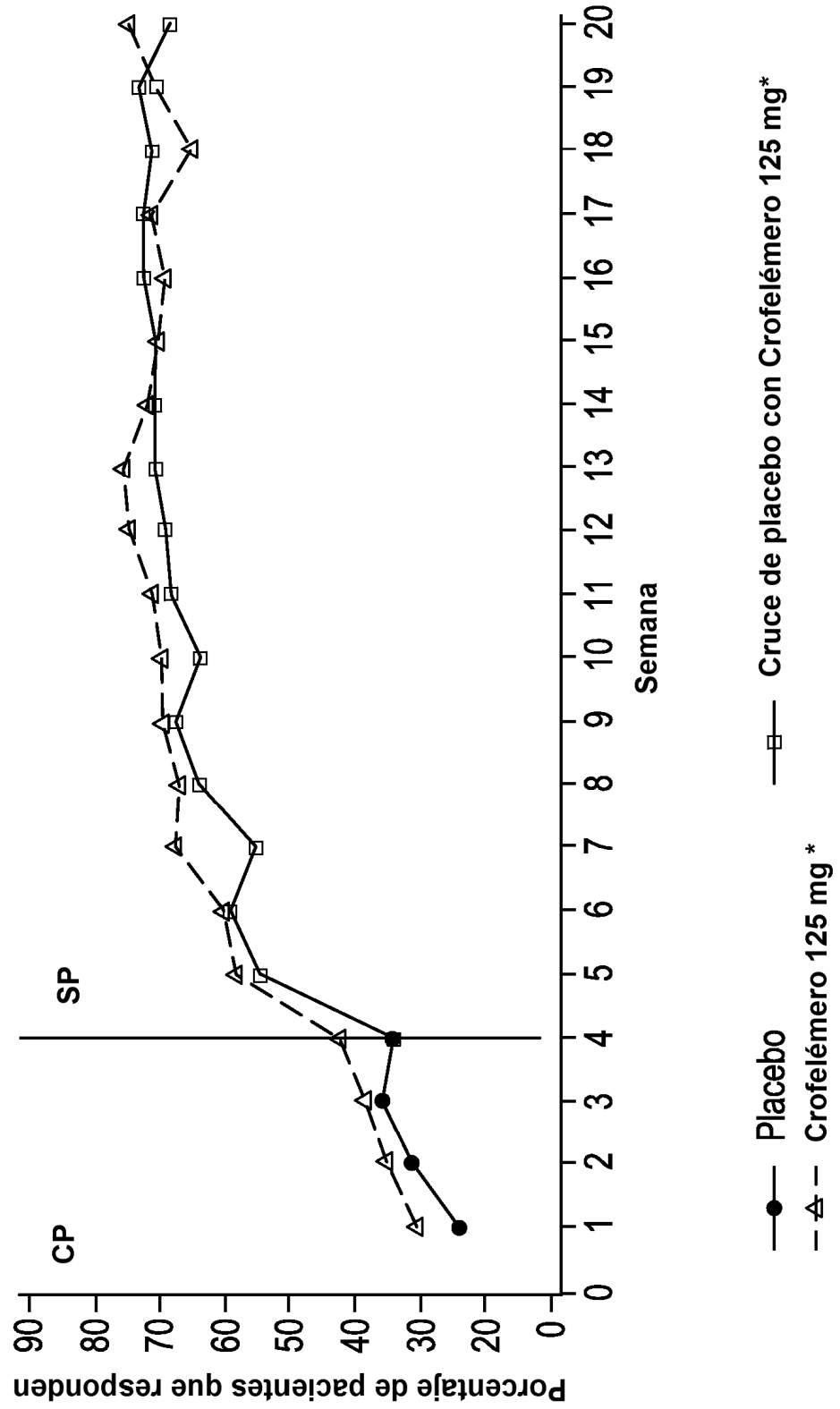
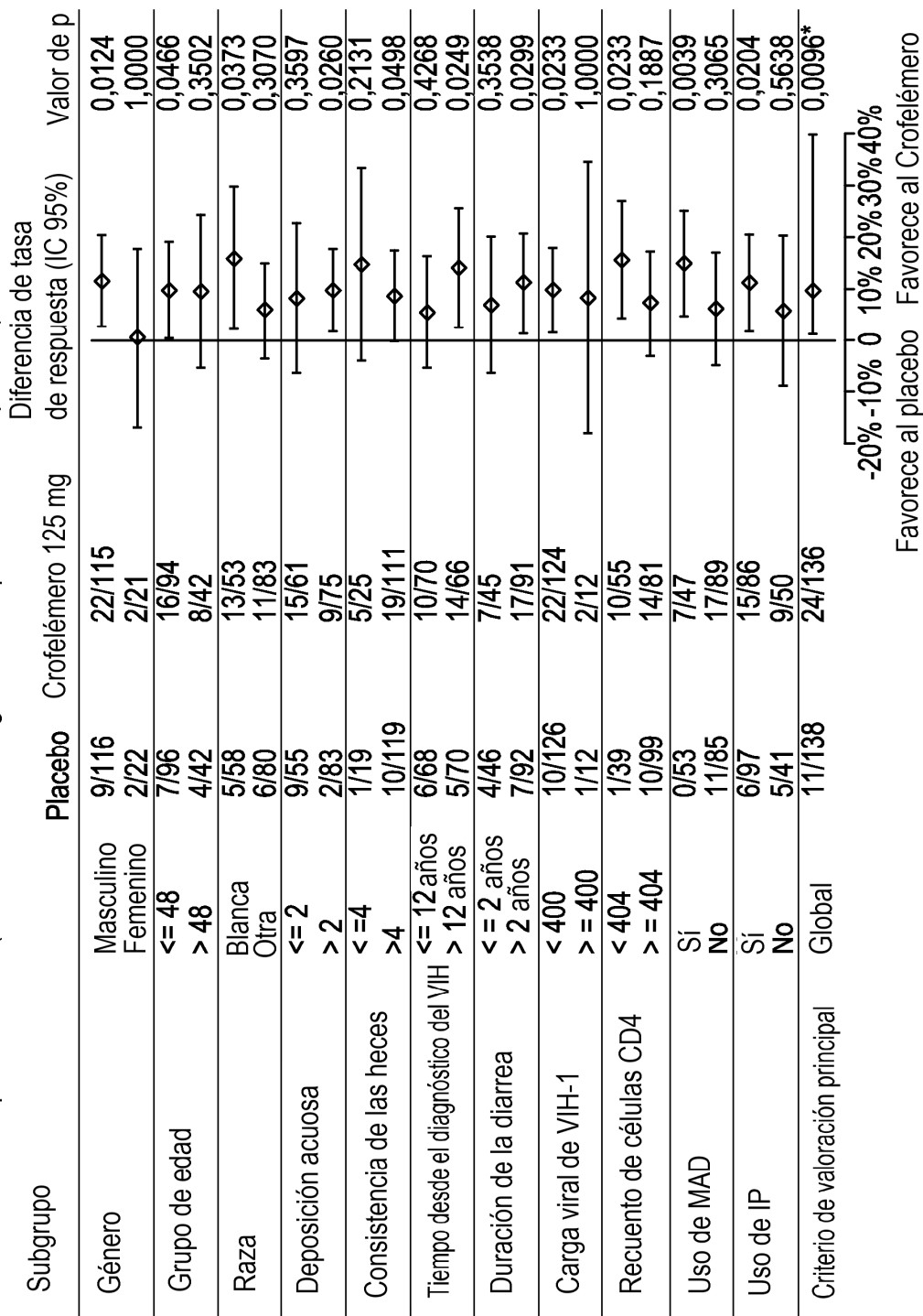


FIG. 3

Análisis de subgrupos - Criterio de evaluación principal: Porcentaje de sujetos con respuesta clínica (Crofelémero 125 mg dos veces por día frente a placebo)



* El valor de p y el IC fueron de 1 aspecto a un nivel de significancia de 0,025.