

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 972**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 36/47 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2018** **PCT/US2018/035471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018** **WO18222921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2018** **E 18808912 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3634455**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la diarrea de ácidos biliares y el síndrome del intestino corto**

30 Prioridad:

31.05.2017 US 201762513257 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

73 Titular/es:

NAPO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
200 Pine Street, Suite 400
San Francisco, CA 94104, US

72 Inventor/es:

CONTE, LISA, A.;
CHATURVEDI, PRAVIN, R. y
CONTE, CHARLES

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 985 972 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento de la diarrea de ácidos biliares y el síndrome del intestino corto

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con el uso de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, tales como crofelemer en métodos para prevenir, mejorar y/o tratar la diarrea de ácidos biliares o la diarrea secretora asociada con el síndrome del intestino corto (SBS) o la extirpación de la vesícula biliar.

Antecedentes

Diarrea de ácidos biliares

- 10 Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y en forma conjugada se transportan a los conductos biliares. Luego se acumulan y se almacenan en la vesícula biliar, donde fluyen hacia el duodeno después de la contracción de la vesícula biliar estimulada por la comida. Después de su liberación a la luz intestinal, la gran mayoría es reabsorbida por el íleon distal hacia la circulación portal y regresa al hígado. Se produce la captación de ácidos biliares por sistemas de transporte específicos de los hepatocitos y estos se secretan nuevamente en la bilis. Este proceso de reciclaje se llama circulación enterohepática. La mayoría de
15 los ácidos biliares son reabsorbidos por el íleon en este proceso de reciclaje. Por lo general, menos del 10 % de los ácidos biliares intestinales escapan a la reabsorción y se eliminan por las heces. (Pattni et al., British Medical Bulletin, volumen 92, número 1, 1 de diciembre de 2009, páginas 79-93).

- 20 Cuando grandes cantidades de ácidos biliares ingresan al intestino grueso, estimulan la secreción de agua y la motilidad intestinal en el colon, lo que causa síntomas de diarrea crónica, conocida como diarrea de ácidos biliares o malabsorción de ácidos biliares. La diarrea de ácidos biliares puede ser secundaria a un trastorno gastrointestinal o puede ser un trastorno primario asociado con una producción excesiva de ácidos biliares o malabsorción de bilis. Según el conocimiento actual de la afección, la diarrea por ácidos biliares se clasifica en tres tipos. El tipo 1 se refiere a la malabsorción de ácidos biliares secundaria a la resección ileal o a la inflamación ileal (por ejemplo, en la enfermedad de Crohn). El tipo 2 es la forma primaria y se refiere a la
25 malabsorción o sobreproducción idiopática de ácidos biliares. El tipo 3 es una forma secundaria a diversas enfermedades gastrointestinales, incluida la colecistectomía (extirpación de la vesícula biliar), vagotomía, crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, enteropatía por radiación, enfermedad celíaca, pancreatitis crónica y fibrosis quística (Pattni en la Tabla 2).

- 30 El íleon es muy eficaz para absorber las formas conjugadas de glico y taurina de las sales biliares porque los transportadores especializados de ácidos biliares se expresan en gran medida en el íleon. (Dawson et al., J. Lipid Research, 2009; 50 (12): 2340-57). Cuando se reduce la expresión de estos transportadores especializados, el intestino es menos eficiente en la reabsorción de ácidos biliares (malabsorción de ácidos biliares tipo 1). Si la motilidad intestinal se ve afectada por la cirugía gastrointestinal, o los ácidos biliares se desconjugan por un crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, la absorción es menos eficiente
35 (malabsorción de ácidos biliares tipo 3). Una proporción muy pequeña de pacientes no tiene ninguna enfermedad o afección subyacente obvia (malabsorción de ácidos biliares tipo 2) y puede tener mutaciones en un gen transportador de ácidos biliares. (Oelkers et al., J. of Clinical Investigation, 199; 99(8): 1880-7).

- 40 Los secuestradores de ácidos biliares son los principales agentes utilizados para tratar la malabsorción de ácidos biliares. Durante muchos años se han utilizado colestiramina, hidróxido de aluminio y colestipol, ambos en forma de polvo. Lamentablemente, a muchos pacientes les resulta difícil tolerarlos; aunque la diarrea puede mejorar, otros síntomas como el dolor y la hinchazón pueden empeorar.

Síndrome del intestino corto

- 45 El síndrome del intestino corto (SBS) es una afección compleja caracterizada por malabsorción de fluidos y nutrientes debido a deficiencias congénitas, parto prematuro o resección quirúrgica de segmentos del intestino delgado. En consecuencia, los pacientes padecen síntomas como diarrea, desnutrición, deshidratación y desequilibrios de fluidos y sales. Los síntomas específicos y la gravedad de la enfermedad varían de una persona a otra según la edad del paciente, el segmento particular del intestino delgado resecado y la extensión de la resección. En lactantes, la resección del intestino delgado se realiza para tratar indicaciones como enterocolitis necrotizante, anomalías intestinales y vólvulo del intestino medio. En niños mayores y adultos, la
50 enfermedad de Crohn, enfermedades vasculares, neoplasias malignas, enteritis por radiación, traumatismos y la obstrucción por adhesivos son indicaciones causales asociadas con la resección (Vanderhoof et al., Gastroenterology. 1997;113(5):1767-1778). La pérdida intestinal y adaptación intestinal comprometida conducen a una absorción inadecuada de agua y nutrientes (Schalamon et al., Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17(6):931-942). La mayoría de los pacientes con SBS experimentan diarrea debilitante que
55 dificulta gravemente su salud y calidad de vida. (Kumpf, JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1 suplemento):38S-44S). La diarrea asociada al SBS puede tener varias etiologías, por lo que el tratamiento de

la diarrea en estos pacientes es un desafío y se necesitan mejores terapias. No se ha estudiado ni aprobado ningún fármaco antidiarreico específico para la diarrea asociada al SBS.

SBS se refiere al estado de malabsorción causado por la pérdida física o funcional de porciones importantes del intestino delgado. Las principales causas del SBS en niños incluyen enfermedades congénitas o perinatales, como atresia intestinal (estrechamiento o ausencia de una porción del intestino), defectos de la pared abdominal, malrotación (rotación del intestino fuera del abdomen), vólvulo (obstrucción causada por torsión del intestino) y enfermedad de Hirschsprung del segmento largo (células nerviosas dañadas en el colon que provocan acumulación de heces) (Wales, *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(1):3-9). Sin embargo, la causa más común es la enterocolitis necrotizante (NEC), que representa entre el 40 y el 50 % de los casos en lactantes de SBS. (Thompson, *Viszeralmedizin.* 2014;30(3):174-178). La NEC es una enfermedad devastadora que afecta en gran medida a los lactantes prematuros, donde el intestino es invadido por bacterias que provocan una respuesta inflamatoria que finalmente destruye la pared del intestino. (Terrin et al., *Biomed Res Int.* 2014;2014:543765).

El SBS suele definirse anatómicamente como menos del 30 % de la longitud intestinal normal, que es menos de 75 cm en niños y menos de 200 cm en adultos. (Schalamon et al., *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(6):931-942). La reducción de la longitud intestinal da como resultado un área superficial reducida para la absorción de nutrientes y un tránsito más rápido del contenido intestinal. La mala capacidad de procesamiento de nutrientes provoca diarrea, deshidratación, alteraciones electrolíticas y desnutrición inducidas por malabsorción. Los síntomas y la gravedad del SBS varían notablemente y dependen de las secciones anatómicas del intestino que se resecan, la longitud y la capacidad de absorción del intestino restante y la presencia de la enfermedad primaria activa. (Tappenden, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(1 suplemento):14S-22S).

La diarrea secretora puede ser causada por varios estímulos relacionados con el SBS, como infección bacteriana, ácidos dihidroxibiliares, ácidos grasos hidroxilados o mediadores inflamatorios. Los pacientes con SBS pueden sufrir un crecimiento excesivo de bacterias debido a la resección del íleon terminal y/o de la válvula ileocecal, que permite la migración de bacterias anaeróbicas al intestino delgado. Además, los agentes antimotilidad y terapias supresoras de ácido provocan un crecimiento excesivo de bacterias al alterar la flora bacteriana normal. (Kumpf, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(suplemento 1):38S-44S). El crecimiento excesivo bacteriano conduce a la liberación de toxinas bacterianas que aumentan los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares que activan los canales CFTR Cl⁻ apicales, de ahí la causa de secreción de Cl⁻ y el aumento de la permeabilidad intestinal. (Thiagarajah et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(8):446-457). Los ácidos biliares normalmente se reabsorben en el íleon distal y muy pocos llegan al colon; sin embargo, los pacientes con SBS con resecciones ileales y colon en continuidad pueden tener derrame de sales biliares hacia el colon. La desconjugación de estas sales biliares por parte de las bacterias del colon estimula el movimiento de agua y Cl⁻ en el colon. De manera similar, los ácidos grasos que llegan al colon son hidroxilados por las bacterias del colon, lo que los vuelve anfófilos e inducen la secreción. Los mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas, estimulan la secreción colónica y las citoquinas pueden sub regular los mecanismos de absorción de fluidos. (Field, *J Clin Invest.* 2003;111(7):931-943).

Los pacientes con SBS tienen un mayor riesgo de infección y experimentan problemas de cicatrización de heridas debido a la desnutrición. (Jeppesen, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(suplemento 1):8S-13S). El SBS puede provocar hipotensión e insuficiencia renal temprana. Otras complicaciones crónicas asociadas con el SBS incluyen enfermedad hepática y biliar, enfermedad metabólica ósea, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, hiperoxaluria entérica y acidosis D-láctica. (Tappenden et al., *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(suplemento 1):14S-22S). Por lo tanto, la diarrea asociada al SBS y sus complicaciones relacionadas pueden ser graves y poner en peligro la vida.

Según las diversas etiologías de la diarrea, los pacientes con SBS son tratados con una variedad de fármacos antidiarreicos que incluyen fármacos antimotilidad, agentes antiseoretos, antibióticos y probióticos, resinas fijadoras de ácidos biliares y enzimas pancreáticas. El tratamiento de la diarrea en estos pacientes es un desafío y los regímenes de tratamiento antidiarreico deben individualizarse. En muchos casos, las terapias pueden ser sólo parcialmente efectivas, tener efectos secundarios graves, tienen potencial de adicción y tienen contraindicaciones. Es necesaria la optimización del régimen y una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre medicamentos (Kumpf, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(suplemento 1):38S-44S). El desarrollo de un fármaco para el tratamiento del SBS con un bajo potencial de interacciones entre fármacos, efectos sobre el metabolismo de los fármacos o potencial de abuso proporcionaría un beneficio importante para los sujetos y mejoraría sustancialmente la salud general y la calidad de vida de los pacientes con SBS.

La publicación de solicitud de patente de EE. UU. No. US 2014/0011869 A1 divulga formulaciones farmacéuticas de composiciones poliméricas de proantocianidina que son eficaces para el tratamiento de la diarrea, particularmente para la reducción de la pérdida de líquido y la deshidratación resultante asociada con las diarreas secretoras.

La publicación de solicitud de patente de EE. UU. No. US 2012/0202876 A1 divulga métodos para el tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de oligómeros de proantocianidina tales como Crofelemer, en los que algunas realizaciones se relacionan con el tratamiento de trastornos gastrointestinales y otras enfermedades asociadas con los canales de Cl⁻, incluidas enfermedades inflamatorias y cáncer.

- 5 Por lo tanto, la diarrea asociada con diarrea de ácidos biliares, resección del intestino delgado, colecistectomía y SBS representa una necesidad clínica importante e insatisfecha que requiere un tratamiento más eficaz.

Resumen

La presente invención está dirigida al objeto establecido en las reivindicaciones adjuntas.

- 10 Aquí se divulgan composiciones de polímeros de proantocianidina de *C. lechleri*, particularmente crofelemer para uso en métodos para prevenir, mejorar y/o tratar la diarrea en sujetos que padecen diarrea de ácidos biliares, síndrome del intestino corto (SBS), diarrea asociada con resección del intestino delgado o diarrea poscolecistectomía.

- 15 En un aspecto, aquí se proporcionan composiciones de polímeros de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para uso en métodos para tratar la diarrea de ácidos biliares en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o mejorar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento de la diarrea por ácidos biliares son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, a un sujeto, preferiblemente un humano, que padece diarrea por ácidos biliares, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto. En otras realizaciones, el uso para tratar la diarrea de ácidos biliares en un sujeto, comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o mejorar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, las composiciones para tratar la diarrea de ácidos biliares en un sujeto que lo necesita comprenden una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer.

- 20 En determinadas realizaciones, el sujeto tiene SBS. En determinadas realizaciones, el sujeto tiene sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enteropatía por radiación, enfermedad celíaca o pancreatitis crónica. En ciertas realizaciones, el sujeto tuvo una vagotomía, colecistectomía, resección ileal, resección duodenal o una resección yeyunal, preferiblemente en donde el sujeto tuvo una colecistectomía. En determinadas realizaciones, el sujeto no tiene enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio intestinal o enfermedad de Crohn.

- 25 En ciertas realizaciones, el sujeto tiene cantidades superiores a lo normal de ácidos biliares en sus heces, niveles inferiores a los normales de absorción de ácidos biliares como se indica al medir la taurina de ácido homocólico con selenio radiomarcado en el cuerpo unos días después de la ingestión, o niveles superiores a los normales de 7-alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) en la sangre.

- 30 En otro aspecto, aquí se proporcionan composiciones que comprenden una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para uso en métodos para tratar SBS en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o mejorar el SBS en lactantes, menores, adolescentes o adultos. En realizaciones, los métodos de tratamiento de SBS son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, a un sujeto, preferiblemente un ser humano, que padece SBS, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio de electrolitos del sujeto. En otras realizaciones, las composiciones para tratar el SBS en un sujeto que lo necesita comprenden una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer.

- 35 El SBS puede deberse a resección quirúrgica o anomalías congénitas. En una realización, el sujeto a tratar es un lactante, y la resección del intestino delgado fue el resultado del tratamiento para enterocolitis necrotizante, anomalías intestinales o vólvulo del intestino medio. En realizaciones específicas, el SBS fue causado por atresia intestinal, defecto de la pared abdominal, malrotación, vólvulo y enfermedad de Hirschsprung de segmento largo. En otra realización específica, el SBS fue causado por enterocolitis necrotizante. En determinadas realizaciones, el sujeto a tratar es un bebé dentro de 1 semana de nacimiento, dentro de 2 semanas de nacimiento, dentro de 1 mes de nacimiento o dentro de 6 meses de nacimiento. En determinadas realizaciones, el bebé es prematuro o nació prematuramente.

- 40 En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante, adolescente o un adulto y la resección del intestino delgado fue el resultado del tratamiento para la enfermedad de Crohn, enfermedad vascular, neoplasia maligna, enteritis por radiación, traumatismo u obstrucción por adhesivos.

En realizaciones específicas, el sujeto a tratar tiene menos del 30 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 25 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 20 % de la longitud normal del intestino delgado o menos del 15 % de la longitud normal del intestino delgado y, en ciertas realizaciones, le queda al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 5 % o al menos 10 % de la longitud normal del intestino delgado.

- 5 En realizaciones específicas, se proporcionan usos para métodos de tratamiento, prevención o mejora de los síntomas de SBS en los que el sujeto presenta deshidratación, desnutrición y/o desequilibrio electrolítico. En realizaciones específicas, al sujeto se le administra nutrición parenteral. En otras realizaciones, el sujeto presenta un trastorno hepático o biliar, por ejemplo, colestasis en la que la bilirrubina directa es superior a 2 mg/dl.
- 10 En otros aspectos, aquí se proporcionan composiciones que comprenden una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para uso en métodos de tratamiento de diarrea en un sujeto que tuvo una resección del intestino delgado, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o mejorar la diarrea en el sujeto.
- 15 En otras realizaciones, dichos métodos de tratamiento de la diarrea en un sujeto que tuvo una resección del intestino delgado son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, al sujeto, preferiblemente un humano, que sufre de diarrea, en el que la administración da como resultado una mejora del estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto tuvo una resección ileal, resección duodenal o una resección yeyunal.
- 20 En determinadas realizaciones, el sujeto no tiene enfermedad de Crohn. En otras realizaciones, las composiciones para tratar la diarrea asociada con una resección del intestino delgado en un sujeto que lo necesita comprenden una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer.

- 25 En realizaciones específicas, el sujeto a tratar tiene menos del 70 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 60 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 50 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 40 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 30 % de la longitud normal del intestino delgado, o menos del 20 % de la longitud normal del intestino delgado.

- 30 En otro aspecto más, se proporcionan aquí composiciones que comprenden una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para uso en métodos para tratar la diarrea asociada a colecistectomía en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o mejorar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento de la diarrea asociada a colecistectomía son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, a un sujeto, preferiblemente un ser humano, que padece diarrea asociada a colecistectomía, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto.
- 35 En otras realizaciones, las composiciones para tratar la diarrea asociada a colecistectomía en un sujeto que lo necesita comprenden una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer.

En determinadas realizaciones, el crofelemer es una formulación entéricamente protegida.

- 40 En determinadas realizaciones, el sujeto presenta diarrea de Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4 de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Comunes del Instituto Nacional del Cáncer o según los diversos grados de diarrea definidos por los Institutos Nacionales de Salud.

- 45 En diversas realizaciones, la administración comprende: administrar de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 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 al día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces al día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces al día de crofelemer, particularmente crofelemer entéricamente protegido formulado como un comprimido para administración oral, a un sujeto que lo necesite. En otras realizaciones, el crofelemer se formula para administración oral pero no está protegido entéricamente, por ejemplo, no tiene un recubrimiento entérico. En otras realizaciones, la dosis de la
- 50 composición de polímero de proantocianidina es bioequivalente a aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; aproximadamente 250 mg por día; aproximadamente 500 mg por día; aproximadamente 1000 mg por día; aproximadamente 125 mg dos veces al día; aproximadamente 250 mg dos veces al día; o aproximadamente 500 mg dos veces al día de una forma farmacéutica oral de crofelemer que sea entéricamente protegido.

- 55 En determinadas realizaciones, particularmente para uso pediátrico, la administración comprende administrar de 1 a 10 mg/kg, específicamente aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg o 10 mg/kg de crofelemer una vez al día o, más preferiblemente, dos veces al día o incluso tres veces al día. El crofelemer puede formularse en una forma de dosificación oral sólida, pero más preferiblemente se formula en forma líquida para facilitar la administración al lactante o al menor. Por ejemplo, el crofelemer se puede disolver en

concentraciones de 20 µg/ml a 2 mg/ml de crofelemer. El crofelemer puede ser un polvo o gránulos con recubrimiento entérico o disuelto en una formulación acuosa sin recubrimiento entérico. En determinadas realizaciones, la formulación de crofelemer se administra a través de una sonda de alimentación. Alternativamente, la formulación se administra por vía oral. En una realización específica, el crofelemer se

5

disuelve, y no tiene recubrimiento entérico, a una concentración de 20 µg/ml a 2 mg/ml y se administra a una dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg dos veces al día, ya sea por vía oral o a través de una sonda de alimentación.

Las dosificaciones pueden ser la cantidad de una composición que contiene una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, por ejemplo, SB300, que es bioequivalente a la dosis de una formulación de crofelemer entérica protegida.

10

En una realización, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra 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 o semanal para dolor o malestar, una mejora en la puntuación de la consistencia diaria de las heces, una disminución en la puntuación de la consistencia de las heces (de acuosas a formadas), una disminución en el número de días por semana en los que los sujetos experimentaron urgencia,

15

una disminución en el número de días por semana que el sujeto experimentó incontinencia fecal.

Se divulgan otras realizaciones *infra*.

Descripción detallada

Diarrea de ácidos biliares

20

La diarrea de ácidos biliares se asocia con una absorción reducida de ácidos biliares. Cuando grandes cantidades de ácidos biliares ingresan al intestino grueso, los ácidos biliares estimulan la secreción de agua y la motilidad intestinal en el colon, lo que causa síntomas de diarrea. El ácido biliar se absorbe en el intestino delgado y cuando la absorción se reduce o cuando la producción de ácido biliar es demasiado alta, el ácido biliar ingresará al intestino grueso en concentraciones mayores que de otra manera. Los ácidos biliares pueden absorberse en el colon y estimular la secreción de agua e iones cloruro en el colon, lo que puede causar diarrea

25

secretora. Varias afecciones o enfermedades pueden provocar que una cantidad anormal de ácidos biliares ingrese al intestino grueso. Dichas afecciones incluyen resección ileal, inflamación ileal (por ejemplo, en la enfermedad de Crohn), malabsorción o sobreproducción idiopática de ácidos biliares, colecistectomía (extirpación de la vesícula biliar), vagotomía, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enteropatía por radiación, enfermedad celíaca y pancreatitis crónica. Los secuestrantes de ácidos biliares son los principales agentes utilizados para tratar la malabsorción o sobreproducción de ácidos biliares. Aquí se proporcionan composiciones para uso en métodos para tratar la diarrea secretora asociada con malabsorción o sobreproducción que mejoran el estado nutricional, hidratación, equilibrio electrolítico, salud, calidad de vida y pronóstico de dichos pacientes.

30

Síndrome del intestino corto

35

El SBS da como resultado una superficie reducida para la absorción de nutrientes y un tránsito más rápido del contenido intestinal. Muchos pacientes con SBS requieren nutrición parenteral a largo plazo y pueden experimentar complicaciones metabólicas graves, incluidos trastornos hepáticos y biliares, mayor riesgo de infección y otras complicaciones crónicas graves. La diarrea secretora puede ser causada por varios estímulos relacionados con SBS, como infección bacteriana, ácidos dihidroxibilares, ácidos grasos hidroxilados o mediadores inflamatorios. Las terapias antimotilidad y supresoras de ácido pueden provocar un crecimiento excesivo de bacterias, lo que favorece la diarrea secretora. (Kumpf, JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38(suplemento 1):385-44S). Los pacientes con SBS son tratados con una variedad de fármacos antidiarreicos, incluidos fármacos contra la motilidad, agentes antisecretores y antibióticos. En todos los aspectos, los SBS son afecciones potencialmente mortales con altas posibilidades de mortalidad o morbilidad de por vida. Aquí se proporcionan composiciones para uso en métodos para abordar la diarrea secretora asociada con SBS que mejoran el estado nutricional, hidratación, equilibrio electrolítico, salud, calidad de vida y pronóstico de los

40

45

pacientes con SBS.

En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante (entre 1 y 12 años), un adolescente (es decir, pubescente o recién postpubescente, por ejemplo, entre aproximadamente 13 y aproximadamente 18 años) o

50

un adulto y tiene diarrea de ácidos biliares.

En una realización, el sujeto a tratar es un lactante (menos de un año de edad) y tuvo una resección del intestino delgado como resultado del tratamiento para enterocolitis necrotizante, anomalías intestinales o vólvulo del intestino medio.

55

En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante (entre 1 y 12 años), un adolescente (es decir, pubescente o recién post-pubescente, por ejemplo, entre aproximadamente 13 y aproximadamente 18 años) o un adulto, y se le realizó una resección del intestino delgado como resultado de un tratamiento para la

enfermedad de Crohn, enfermedad vascular, neoplasia maligna, enteritis por radiación, traumatismo u obstrucción por adhesivos.

5 En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante (entre 1 y 12 años), un adolescente (es decir, pubescente o recién postpubescente, por ejemplo, entre aproximadamente 13 y aproximadamente 18 años) o un adulto, y ha sido diagnosticado con SBS.

En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante (entre 1 y 12 años), un adolescente (es decir, pubescente o recién postpubescente, por ejemplo, entre aproximadamente 13 y aproximadamente 18 años) o un adulto y tuvo una colecistectomía.

10 Composiciones poliméricas de proantocianidina de *C. lechleri*, tales como crofelemer, y más particularmente, crofelemer con recubrimiento entérico formulado para administración oral, pero también SB300, reducen, mejoran, previenen o eliminan los síntomas de SBS o diarrea de ácidos biliares en un sujeto.

Los métodos divulgados aquí implicaron la administración de cantidades eficaces de un polímero de proantocianidina, por ejemplo, crofelemer, a sujetos que tienen diarrea secretora asociada con SBS o malabsorción o sobreproducción de ácidos biliares.

15 I. Definiciones

20 Donde un término se proporciona en singular, los inventores también contemplan aspectos de la invención descritos por el plural de ese término. Tal como se utiliza en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario, por ejemplo, "un compuesto" incluye una pluralidad de compuestos. Así, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos y/o etapas del tipo descrito aquí y/o que resultarán evidentes para las personas experimentadas en la técnica al leer esta divulgación.

25 "Aliviar", "alivia", "mejora" o similares se refieren, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con una mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 % o en un intervalo entre aproximadamente dos de estos valores. Dicha mejora o cambio se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con crofelemer, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, síntoma o similar. El alivio de una enfermedad, afección, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, autoevaluación por parte de un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un 30 médico o mediante la realización de un ensayo o medición apropiada. El alivio puede ser transitorio, prolongado o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que se administre crofelemer a un sujeto o se use en un ensayo u otro método descrito aquí o en una referencia citada, por ejemplo, dentro de los plazos descritos *infra*, o aproximadamente 1 hora después de la administración o uso de crofelemer hasta aproximadamente 7 días, 2 semanas, 28 días o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que el sujeto o sujetos 35 hayan recibido dicho tratamiento.

La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similar, se refiere, por ejemplo, a que el síntoma o actividad, o similar, aumenta o disminuye de manera detectable. Tal aumento o disminución se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con crofelemer, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, afección, 40 síntoma o similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre dos de estos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de que se administra crofelemer 45 a un sujeto o se usa en un ensayo u otro método descrito aquí o en una referencia citada, por ejemplo, dentro de los tiempos descritos *infra*, o aproximadamente 1 hora de la administración o uso de crofelemer hasta aproximadamente 2 semanas, 28 días, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos hayan recibido crofelemer.

Como se usa aquí, "sujeto" incluye un animal, incluida una persona, tal como personas adultas o pediátricas.

50 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelemer que es eficaz tras la administración de dosis única o múltiple al sujeto.

El término "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelemer que es eficaz, tras la administración de dosis única o múltiple al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas.

55 El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducción de crofelemer a un sujeto para realizar su función prevista. Ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen oral, inyección, inhalación,

vaginal, rectal, tópica y transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden darse en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, pomada o supositorio. La administración también puede ser por inyección, infusión o inhalación; tópico mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. Dependiendo de la vía de administración, el crofelemer puede recubrirse o desecharse en un material seleccionado para protegerlo de condiciones naturales que puedan afectar perjudicialmente su capacidad para realizar la función prevista. El crofelemer se puede administrar solo o junto con otro agente o agentes como se describió anteriormente o con un portador farmacéuticamente aceptable, o ambos. Formas de ejemplo de crofelemer con recubrimiento entérico se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. 7,556,831.

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

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a crofelemer como se describe aquí, composiciones que contienen crofelemer y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una proporción beneficio/riesgo razonable.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, involucrado en cargar o transportar la sustancia química en cuestión desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa aquí, pretende incluir la reducción o alivio de la progresión, gravedad y/o duración de una afección o uno o más síntomas de la afección, por ejemplo, diarrea de ácidos biliares o SBS.

Por ejemplo, el tratamiento de la diarrea por ácidos biliares o SBS puede incluir una mejora de los siguientes síntomas de la diarrea por ácidos biliares o SBS, incluyendo, por ejemplo, una disminución en el número de deposiciones por día (frecuencia diaria de las deposiciones), una disminución en la frecuencia de deposiciones acuosas por día (frecuencia diaria de deposiciones anormales), 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 formadas), una disminución de la consistencia de las heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas, mejora del estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico, mejora de la enfermedad hepática o biliar o reducción de la morbilidad o el riesgo de muerte.

El término "obtener" como en "obtener crofelemer" pretende incluir comprar, sintetizar, aislar, extraer o adquirir de otro modo crofelemer.

II. Compuestos activos

A. Proantocianidinas

Las proantocianidinas son un grupo de taninos condensados. Extractos crudos de plantas medicinales, por ejemplo, *Pycnanthus angolensis* y *Baphia nitida*, se ha demostrado que tiene cualidades antidiarreicas en pruebas con animales (Onwukaeme y Anuforo, 1993, Discovery and Innovation, 5:317; Onwukaeme y Lot, 1991, Phytotherapy Res., 5:254). Se han propuesto como tratamientos o profilácticos extractos crudos que contienen taninos, en particular extractos de vainas de algarrobo y de madera de castaño (Patente de EE. UU. No. 5,043,160; Patente europea No. 481,396).

Las proantocianidinas se componen de al menos dos o más unidades monoméricas que pueden tener la misma o diferente estructura monomérica. Las unidades monoméricas (generalmente denominadas "leucoantocianidina") son generalmente flavonoides monoméricos que incluyen catequinas, epicatequinas, galocatequinas, epigalocatequinas, flavanoles, flavonoles y flavan-3,4-dioles, leucocianidinas y antocianidinas. Por lo tanto, las cadenas poliméricas son a base de diferentes unidades estructurales, lo que crea una amplia variación de proantocianidinas poliméricas y una gran cantidad de posibles isómeros (Hemingway et al., 1982, J.C.S. Perkin, 1:1217). Los polímeros más grandes de las unidades flavonoides 3-ol son predominantes en la mayoría de las plantas y se encuentran con pesos moleculares promedio superiores a 2000 daltons, que contienen 6 o más unidades (Newman et al., 1987, Mag. Res. Chem., 25:118).

Los polímeros de proantocianidina se encuentran en una amplia variedad de plantas, particularmente aquellas con un hábito de crecimiento leñoso (por ejemplo, *Croton* spp. y *Calophyllum* spp.). Varias especies diferentes de árboles de *Croton*, incluidas *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, que se encuentran en América del Sur, producen una savia de látex viscosa de color rojo llamada Sangre de Drago o "Sangre de Dragón". La Patente de EE. UU. No. 5,211,944 describió por primera vez el aislamiento de una composición de polímero de proantocianidina soluble en agua

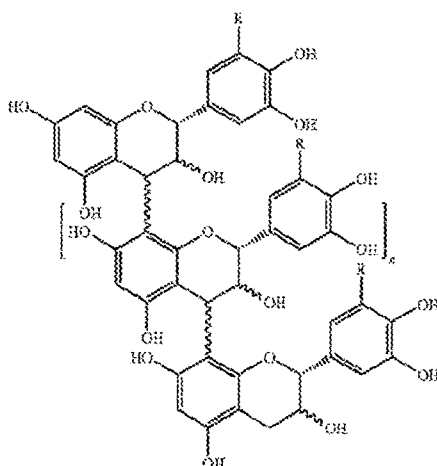
de *Croton* spp. y el uso de la composición como agente antiviral (Ver también Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine*, 1:77). Se demostró que la composición de polímero de proantocianidina tiene actividad antiviral contra una variedad de virus, incluidos los virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza y herpes. La Patente de EE. UU. No. 5,211,944 también divulga el aislamiento de una composición de polímero de proantocianidina soluble en agua a partir de *Calophyllum inophyllum* y el uso de esta composición como agente antiviral.

Las composiciones de polímeros de proantocianidina de ejemplo útiles en los métodos presentados aquí se aíslan preferiblemente de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición de polímero de proantocianidina se puede aislar de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. por el método divulgado en la Patente de EE. UU. No. 5,211,944 o en Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine* 1: 77-106.

En una realización específica, una composición de polímero de proantocianidina útil en los métodos presentados aquí es crofelemer.

El crofelemer es una proantocianidina oligomérica extraída y purificada del látex rojo y viscoso de la planta *Croton lechleri* de la familia Euphorbiaceae. La planta está ampliamente distribuida por toda Centroamérica y Sudamérica tropical y es ampliamente reconocida por etnobotánicos y curanderos locales por sus propiedades medicinales (McRae 1988), incluso para el tratamiento de la diarrea. Se cree que el crofelemer ejerce su efecto antidiarreico mediante el bloqueo luminal y/o la modulación del canal de cloruro (Cl-) CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). El crofelemer ha demostrado actividad in vitro contra la toxina del cólera, forskolina, *E. coli* LT y la secreción de Cl- mediada por toxinas STa, y para normalizar la acumulación de electrolitos y fluidos en ratones tratados con CT (Gabriel 1999, Fischer 2004, Adam 2005) a través de sus efectos sobre el canal de cloruro CFTR. El crofelemer también mejoró significativamente la diarrea secretora en humanos debido a *E. coli* enterotoxigénica (DiCesare 2002), que también se cree que provoca diarrea secretora mediante la activación de CFTR (Kunzelmann 2002). Se podría anticipar que el bloqueo o la modulación inhibitoria del canal CFTR tendría consecuencias negativas en el hombre, incluso imitando la fibrosis quística. Sin embargo, el crofelemer prácticamente no tiene biodisponibilidad sistémica en humanos. Cuando se estudiaron, los resultados indicaron que había poca o ninguna absorción de crofelemer en el tracto gastrointestinal, y que los sujetos masculinos normales toleraban bien el crofelemer. Por tanto, el sitio de acción del crofelemer es tópico en el tracto gastrointestinal.

El crofelemer (CAS 148465-45-6) es una proantocianidina oligomérica de diferentes longitudes de cadena derivada de la Sangre de Dragón de *Croton lechleri* de la familia Euphorbiaceae. El crofelemer tiene un peso molecular promedio que oscila entre aproximadamente 1500 daltons y aproximadamente 2900 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de la cadena del crofelemer oscila entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 unidades, con una longitud de cadena promedio de aproximadamente 7-8 unidades. La estructura del crofelemer se muestra a continuación.



R-HorOM

n = 3-30

En donde el promedio es n = 6.

Otro método para aislar crofelemer se puede encontrar en la publicación de patente de EE. UU. No. 2005/0019389.

Además, la composición de polímero de proantocianidina puede ser SB 300, como se describe, por ejemplo, por Fischer, H. et al., (2004, J. Ethnopharmacol., 93(2-3):351-357). SB300 es un extracto de producto natural que es particularmente adecuado para uso en formulaciones y composiciones protegidas o sin recubrimiento entérico. En una realización, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero de proantocianidina de *Croton lechleri* y empleado en los métodos de tratamiento divulgados se puede obtener de *C. lechleri*, por ejemplo, como se describe en WO 00/47062 de Shaman Pharmaceuticals, Inc., y formulado como un complemento alimenticio o dietético o formulación nutracéutica, especialmente en una formulación sin recubrimiento entérico.

En otras realizaciones, el látex crudo obtenido de una especie de *Croton* o una especie de *Calophyllum* o un extracto obtenido de una especie de *Croton* o una especie de *Calophyllum* son útiles en los métodos presentados aquí. Extractos de ejemplo se describen en Persinos et al., 1979, J. Pharma. Sci. 68:124 y Sethi, 1977, Canadian J. Pharm. Sci. 12:7.

III. Uso de las composiciones en métodos de tratamiento.

Aquí se proporcionan composiciones de polímeros de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente, crofelemer, para usos en métodos para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la diarrea por ácidos biliares, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente, crofelemer, particularmente una forma de crofelemer protegida entéricamente para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la diarrea de ácidos biliares. El sujeto es preferiblemente un humano. La presente invención no está dirigida a métodos de tratamiento *per se*; sin embargo, la siguiente sección divulga cómo se usan las composiciones de polímeros de proantocianidina en métodos de tratamiento.

En un aspecto, los métodos son para tratar la diarrea de ácidos biliares en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o aliviar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento de la diarrea por ácidos biliares son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, a un sujeto, preferiblemente un humano, que padece diarrea por ácidos biliares, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto.

En determinadas realizaciones, el sujeto tiene SBS. En determinadas realizaciones, el sujeto tiene sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enteropatía por radiación, enfermedad celíaca, fibrosis quística o pancreatitis crónica. En ciertas realizaciones, el sujeto tuvo una vagotomía, colecistectomía, resección duodenal, resección ileal o una resección yeyunal, en donde el sujeto tuvo una colecistectomía. En determinadas realizaciones, el sujeto no tiene enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio intestinal o enfermedad de Crohn.

En determinadas realizaciones, el sujeto tiene cantidades superiores a lo normal de ácidos biliares en sus heces, niveles inferiores a los normales de absorción de ácidos biliares, como se indica midiendo la taurina de ácido selenio homocólico radiomarcada en el cuerpo unos días después de la ingestión (conocida como Exploración ⁷⁵SeHCAT), o niveles por encima de lo normal de 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) en la sangre. Para una exploración ⁷⁵SeHCAT, en algunas realizaciones, un valor de retención de ⁷⁵SeHCAT por un período de 7 días superior al 15 %, 20 % o 25 % se considera normal, con valores inferiores al 15 %, 20 % o 25 % de pérdida anormal o excesiva de ácidos biliares. Para un análisis de sangre de C4, en algunas realizaciones, niveles séricos de C4 superiores a 50 ng/ml, 55 ng/ml, 60 ng/ml, 65 ng/ml, 70 ng/ml o 75 ng/ml.

En una realización, tratar la diarrea por ácidos biliares significa mejorar, 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 (acuosas a formadas) o una disminución en la consistencia de las heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas.

Además, los métodos son para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de SBS, particularmente, diarrea secretora y síntomas gastrointestinales causados por y asociados con SBS, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente, crofelemer, particularmente una forma de crofelemer protegida entéricamente para tratar, prevenir o aliviar los síntomas del SBS. El sujeto es preferiblemente un humano.

En una realización, el sujeto a tratar es un lactante, y la resección del intestino delgado fue el resultado del tratamiento para enterocolitis necrotizante, anomalías intestinales o vólvulo del intestino medio. En realizaciones específicas, el SBS fue causado por atresia intestinal, defecto de la pared abdominal, malrotación o enfermedad de Hirschsprung de segmento largo. En determinadas realizaciones, el lactante sufre enterocolitis necrotizante y se le realiza una resección intestinal. En determinadas realizaciones, el tratamiento

comienza al nacer, dentro de 1 semana de nacimiento, dentro de 2 semanas de nacimiento, dentro de 1 mes de nacimiento, dentro de 2 meses de nacimiento, dentro de 6 meses de nacimiento o dentro de 1 año de nacimiento. En determinadas realizaciones, el lactante es prematuro o nació prematuramente, al menos 2 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 10 semanas prematuramente.

- 5 En una realización, el sujeto a tratar es un menor no lactante, un adolescente o un adulto y tuvo una resección del intestino delgado como resultado del tratamiento para la enfermedad de Crohn, enfermedad vascular, neoplasia maligna, enteritis por radiación, traumatismo u obstrucción por adhesivos.

- 10 En realizaciones específicas, el sujeto tuvo una resección del intestino delgado que deja menos del 30 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 25 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 20 % de la longitud normal del intestino delgado, o menos del 15 % de la longitud normal del intestino delgado y, en ciertas realizaciones, le queda al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 5 % o al menos 10 % de la longitud del intestino normal. En determinadas realizaciones, también se reseca una porción del intestino grueso o del colon. En determinadas realizaciones, la resección elimina todo o una parte del duodeno, el yeyuno o el íleon, o una combinación de todo o una parte del duodeno y el yeyuno, una combinación de todo o una parte del yeyuno y el íleon, o una combinación de todo o una parte del duodeno, todo el yeyuno y todo o una parte del íleon.

- 20 En realizaciones específicas, al sujeto se le administra nutrición parenteral y crofelemer. En determinadas realizaciones, al sujeto se le administra nutrición parenteral inmediatamente después de la resección quirúrgica para satisfacer las necesidades nutricionales del sujeto junto con crofelemer para tratar la diarrea secretora asociada con el SBS. La nutrición parenteral se puede administrar durante los primeros 7 a 10 días, o incluso más, como 15, 20 o 30 días, después de la resección quirúrgica, incluidos los casos en los que el sujeto recibe toda la nutrición o una parte de las necesidades nutricionales del sujeto a través de nutrición parenteral. A medida que el intestino se adapta, la necesidad de nutrición parenteral puede reducirse y, en determinadas circunstancias, el sujeto puede dejar de necesitar nutrición parenteral. En realizaciones específicas, al sujeto se le puede administrar crofelemer durante el período postoperatorio durante el cual se administra nutrición parenteral. El crofelemer se puede administrar junto con nutrición parenteral de forma crónica o incluso después de que la nutrición parenteral se reduzca o se suspenda por completo a medida que el sujeto se adapta a un intestino delgado más corto.

- 30 En realizaciones específicas, el sujeto necesita nutrición parenteral a largo plazo o de por vida y también se le administra crofelemer a largo plazo, de forma crónica o de por vida. La nutrición parenteral a largo plazo puede provocar complicaciones metabólicas graves, incluidos trastornos hepáticos y biliares, como esteatosis, fibrosis y colestasis, que pueden progresar a insuficiencia hepática fulminante. Por consiguiente, los métodos son para tratar la diarrea secretora en sujetos que padecen SBS y que tienen un trastorno hepático y/o biliar. En determinadas realizaciones, la administración de crofelemer reduce la gravedad o el impacto del trastorno hepático o biliar, incluyendo esteatosis, fibrosis o colestasis, y reduce el riesgo o la incidencia de insuficiencia hepática.

- 40 En realizaciones específicas, los métodos son para tratar o aliviar la diarrea secretora asociada con SBS mediante la administración de crofelemer a un sujeto que lo padece, en donde la diarrea secretora es causada por uno o una combinación de aumento de la motilidad intestinal, hipersecreción gástrica, crecimiento excesivo de bacterias intestinales o esteatorrea. Los métodos incluyen la administración del crofelemer con uno o más agentes farmacéuticos que pueden tratar o aliviar uno o más síntomas del SBS. El agente en combinación puede elegirse dependiendo de la causa de la diarrea secretora. Por ejemplo, si la causa es un aumento de la motilidad intestinal, al sujeto se le puede administrar crofelemer en combinación con loperamida, difenoxilato y/o atropina, codeína o tintura de opio; si la causa es hipersecreción gástrica, el crofelemer puede administrarse con uno o más inhibidores de la bomba de protones y/o un antagonista de H_2 o un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos; si la causa es un crecimiento excesivo de bacterias intestinales, entonces el crofelemer se administra con antibióticos como rifaximina y/o probióticos (y en este caso, el tratamiento puede, en ciertas realizaciones, no incluir agentes antimotilidad o reductores de ácido en la combinación); y, si la causa es esteatorrea, entonces el crofelemer se administra en combinación con terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas y/o de reemplazo de ácidos biliares. En ciertas realizaciones, los métodos son para tratar o aliviar los síntomas de la diarrea secretora asociada con SBS, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita (i) nutrición parenteral, (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de crofelemer, y (iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de loperamida, difenoxilato, atropina, un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de H_2 , un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos, un antibiótico (como rifaximina), un probiótico, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, terapia de reemplazo de ácidos biliares y/u octreotida.

- 60 En una realización, el tratamiento del SBS incluye una mejora de los siguientes síntomas de diarrea secretora asociada con el SBS, 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

formadas) o una disminución en la consistencia de las heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas.

En otras realizaciones, el tratamiento del SBS y la diarrea secretora asociada con SBS incluye una mejora en el estado nutricional del sujeto, hidratación y/o equilibrio electrolítico, aumento de peso y mejora en el crecimiento y desarrollo, particularmente de lactantes o niños, y síntomas en el sistema neurocognitivo, musculoesqueléticos y/o cardiovasculares asociados a la desnutrición. En determinadas realizaciones, el tratamiento del SBS y la diarrea secretora asociada incluye una mejora en la hipotensión y la insuficiencia renal asociadas con el SBS, una mejora en la enfermedad hepática y una reducción en el riesgo de insuficiencia hepática asociada con el SBS. En determinadas realizaciones, el tratamiento del SBS y la diarrea secretora asociada incluye una mejora en las complicaciones crónicas asociadas con el SBS, que incluyen enfermedad hepática y biliar, enfermedad ósea metabólica, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, hiperoxaluria entérica y/o acidosis D-láctica. En determinadas realizaciones, el tratamiento del SBS y la diarrea secretora asociada incluye reducir el riesgo de infección y mejorar la cicatrización de heridas.

La mejora en uno o más síntomas asociados con la diarrea secretora asociada con el SBS se puede medir desde un punto de referencia. El punto de referencia se puede determinar en los días o semanas anteriores al tratamiento con crofelemer.

En otros aspectos, los métodos son para tratar la diarrea en un sujeto que tuvo una resección del intestino delgado, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o aliviar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento de la diarrea en un sujeto que tuvo una resección del intestino delgado son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, al sujeto, preferiblemente un humano, que sufre de diarrea, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto tuvo una resección ileal, una resección yeyunal o una resección duodenal. En determinadas realizaciones, el sujeto no tiene la enfermedad de Crohn.

En realizaciones específicas, el sujeto a tratar tiene menos del 70 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 60 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 50 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 40 % de la longitud normal del intestino delgado, menos del 30 % de la longitud normal del intestino delgado, o menos del 20 % de la longitud normal del intestino delgado.

En una realización, tratar la diarrea secretora asociada con la resección del intestino delgado significa una mejora de, 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 (acuosa a formadas) o una disminución en la consistencia de las heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas.

En otro aspecto más, los métodos son para tratar la diarrea asociada a colecistectomía en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, preferiblemente crofelemer, para tratar o aliviar la diarrea en el sujeto. En otras realizaciones, los métodos de tratamiento de la diarrea asociada a la colecistectomía son mediante la administración de una composición de polímero de proantocianidina, particularmente crofelemer, a un sujeto, preferiblemente un ser humano, que padece diarrea asociada a la colecistectomía, en el que la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación y/o equilibrio electrolítico del sujeto.

En una realización, tratar la diarrea secretora asociada con una colecistectomía significa una mejora de, 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 (acuosa a formadas) o una disminución en la consistencia de las heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas.

En realizaciones específicas, el crofelemer es una forma de dosificación oral con recubrimiento entérico. En otras realizaciones, el crofelemer es una forma de dosificación oral que no está protegida entéricamente. Para tratamientos pediátricos, la dosificación se ajusta en consecuencia según el peso corporal del sujeto.

En determinadas realizaciones, el crofelemer se administra hasta que se alivian los síntomas de SBS o diarrea y luego se suspende el crofelemer.

Como resultará fácilmente evidente para una persona experimentada en la técnica, la dosificación útil *in vivo* a administrar y el modo particular de administración pueden variar dependiendo de la edad, peso y especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y/o el uso específico para el cual se emplean estos

compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede ser realizada por una persona experimentada en la técnica utilizando métodos farmacológicos de rutina y consultando los datos presentados aquí.

5 El crofelemer se puede administrar, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces o más frecuentemente según sea necesario al día. El crofelemer se puede administrar en dosis, por ejemplo, de entre aproximadamente 25 mg dos veces al día y aproximadamente 3000 mg tres veces al día, preferiblemente el crofelemer se administra entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg por día. En otra realización, el crofelemer se administra entre 125 mg dos veces al día y aproximadamente 500 mg dos veces al día, dependiendo de los síntomas. En otra realización, el crofelemer se administra en dosis de 10 125 mg una vez al día. En otra realización, el crofelemer se administra en dosis de 125 mg dos veces al día. En otra realización, el crofelemer se administra en dosis de 500 mg dos veces al día. El crofelemer se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, en forma polvo, en forma líquida o en cápsulas. En realizaciones preferidas, el crofelemer se formula como una forma de dosificación oral con recubrimiento entérico. En otras realizaciones, el crofelemer es una forma de dosificación oral que no tiene recubrimiento entérico.

15 En determinadas realizaciones, particularmente para uso pediátrico, el crofelemer se administra a una dosis de 1 a 10 mg/kg, específicamente aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 7 mg/kg o 10 mg/kg una vez al día o, más preferiblemente, dos veces al día, o incluso tres veces al día. El crofelemer puede formularse en una forma de dosificación oral sólida, pero más preferiblemente se formula en forma líquida para facilitar la administración al lactante o al menor. Por ejemplo, el crofelemer puede disolverse en concentraciones de 20 20 µg/ml a 2 mg/ml de crofelemer y administrarse el volumen apropiado para la dosificación deseada de aproximadamente 1 a 10 mg/kg. El crofelemer puede ser un polvo o gránulos con recubrimiento entérico o disuelto en una formulación acuosa sin recubrimiento entérico. En determinadas realizaciones, la formulación de crofelemer se administra a través de una sonda de alimentación. Alternativamente, la formulación se 25 administra por vía oral. En una realización específica, el crofelemer se disuelve, y no tiene recubrimiento entérico, a una concentración de 20 µg/ml a 2 mg/ml y se administra a una dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg dos veces al día, ya sea por vía oral o a través de una sonda de alimentación.

30 En realizaciones de ejemplo, al sujeto se le administran por vía oral 125, 250, 500 o 1000 mg/día de crofelemer entérico protegido o se le administra una dosis de una composición de polímero de proantocianidina, incluido crofelemer, que es bioequivalente a una forma de dosificación oral de crofelemer con recubrimiento entérico administrado a 125, 250, 500 o 1000 mg/día.

35 En realizaciones específicas, al sujeto se le administran 125 mg una vez al día o 125, 250 o 500 mg p.o. b.i.d. (por vía oral dos veces al día) de crofelemer con recubrimiento entérico o una dosificación de una composición de polímero de proantocianidina bioequivalente a 125 mg una vez al día o 125, 250 o 500 mg de crofelemer con recubrimiento entérico p.o. b.i.d.

En realizaciones específicas, al sujeto se le administra una dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg dos veces al día de crofelemer con recubrimiento entérico o una dosificación de una composición de polímero de proantocianidina bioequivalente a 2 mg a 10 mg/kg de crofelemer con recubrimiento entérico dos veces al día formulado para administración oral.

40 Los profesionales de la salud o el sujeto pueden determinar otras dosificaciones apropiadas para los métodos. La cantidad de crofelemer administrada diariamente puede aumentarse o disminuirse según el peso, edad, salud, sexo o condición médica del sujeto. Una persona experimentada en la técnica podría determinar la dosis adecuada para un sujeto con base en esta divulgación y los datos presentados en los Ejemplos que siguen.

45 En otras realizaciones, el sujeto se trata con crofelemer durante 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 o más semanas o 26 o más semanas o se puede administrar de forma crónica o mientras que el sujeto tiene diarrea secretora o diarrea secretora crónica.

50 En algunas realizaciones, el sujeto se trata con crofelemer en una primera dosis diaria para una fase de tratamiento inicial (por ejemplo, un período de tiempo hasta que se haya tratado la diarrea) y en una segunda dosis diaria más baja para una fase de mantenimiento. La primera dosis diaria puede ser al menos dos veces mayor que la segunda dosis diaria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera dosis diaria es de 250 mg de crofelemer y la segunda dosis diaria es de 125 mg de crofelemer. En algunas realizaciones, la primera fase de tratamiento es de 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas. En algunas realizaciones, la fase de mantenimiento es de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 o más semanas.

55 Las coterapias con crofelemer pueden incluir la administración de secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, hidróxido de aluminio y colestipol), loperamida, difenoxilato, atropina, inhibidor de la bomba de protones, un antagonista H₂, un agonista de los receptores α₂-adrenérgicos, un antibiótico (como rifaximina o azitromicina), un probiótico, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas y/o terapia de reemplazo de ácidos biliares u octreotida.

Los sujetos que lo necesitan incluyen sujetos que tienen o que son susceptibles a o que tienen SBS, una resección del intestino delgado, una colecistectomía o diarrea de ácidos biliares.

IV. Preparaciones Farmacéuticas

- 5 También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un crofelemero descrito aquí y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para tratar el SBS, diarrea de ácidos biliares o diarrea asociada con una colecistectomía o una resección del intestino delgado.

Se han descrito ejemplos de la preparación y uso de crofelemer en la Patente de EE. UU. 7,556,831, Publicación de patente de EE. UU. 20070254050 y Publicación de patente de EE. UU. 20080031984.

- 10 Una realización incluye composiciones farmacéuticas que comprenden crofelemer y un portador farmacéuticamente aceptable. En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral entéricamente protegida, tal como un comprimido o cápsula. Alternativamente, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral que no está protegida entéricamente. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende crofelemer u otra composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri*, en una formulación acuosa, ya sea como perlas, gránulos o polvo con recubrimiento entérico, o como una formulación con recubrimiento no entérico en un portador acuoso farmacéuticamente aceptable.

- Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden comprender además excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente aglomerante, agente lubricante, agente desintegrante, agente colorante, agente saborizante o agente edulcorante. Se pueden formular composiciones para comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, pastillas recubiertas de azúcar, pastillas para chupar, láminas de oblea, gránulos y polvos en paquetes sellados seleccionados. Por ejemplo, se pueden formular composiciones para uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

- En determinadas 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 administración en forma sólida o líquida, incluidas aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, disparos bucales (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como crema, ungüento o aspersión aplicado a la piel; (4) intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto.

- Un portador farmacéutico debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores 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 sódica, 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 reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

- En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 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.

- Las composiciones que contienen crofelemer incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se esté tratando y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con

un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad oscilará entre aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 99 % del ingrediente activo, por ejemplo, entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, o entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 %.

- 5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral o rectal de crofelemer pueden incluir, por ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados 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 sorbitán y mezclas de los mismos.

- 10 Las suspensiones, además de crofelemer, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, 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 crofelemer pueden incluir, por ejemplo, polvos, aspersores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de crofelemer, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos. Los polvos y aspersores pueden contener, además de un crofelemer, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aspersores pueden contener además propelentes habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

- 25 Ejemplos de portadores 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. Una fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, como por ejemplo lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

- 30 En una realización, el crofelemer tiene un recubrimiento entérico para 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 entérica protegida. En una realización específica, el crofelemer está en forma de comprimido. En otra realización más, el comprimido tiene un recubrimiento entérico, por ejemplo, Eudragit®. En una realización, el crofelemer se formula como una perla o gránulo con recubrimiento entérico en una cubierta de cápsula con recubrimiento entérico. En otra realización, el crofelemer se formula en una composición de liberación retardada.

- 40 En determinadas realizaciones, la composición se formula con un compuesto o compuestos que neutralizan el ácido del estómago. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene la composición se administra simultáneamente con o posterior a o después de la administración de una composición farmacéutica que neutraliza el ácido del estómago. Los compuestos, tales como antiácidos, que son útiles para neutralizar el ácido del estómago incluyen, pero no se limitan a, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de sodio de dihidroxialuminio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y mezclas de estos. Los compuestos que pueden reducir la secreción de ácido del estómago y/o pueden reducir la acidez del líquido del estómago son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, antiácidos (hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, glicinato de aluminio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio), bloqueadores de ácido estomacal 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 que sea capaz de reducir la producción de ácido del estómago y/o reducir la acidez del líquido del estómago se puede administrar en combinación con una molécula inhibidora, como el crofelemer, de acuerdo con los métodos aquí presentados.

- 55 En una realización particular donde el crofelemer no tiene recubrimiento entérico, el crofelemer se formula con uno o más compuestos que pueden reducir la secreción de ácido del estómago y/o pueden reducir la acidez del líquido del estómago. En una realización de ejemplo, el crofelemer se formula en una composición de liberación controlada (liberación retardada), tal como Merck GEM, Alza OROS, matriz de cera (la liberación se retrasa principalmente hasta que la formulación sale del estómago y entra en el intestino).

- 60 También se proporcionan aquí formulaciones farmacéuticas de crofelemer que comprenden la composición junto con un portador farmacéuticamente aceptable, en una dosis que es terapéuticamente eficaz para tratar el SBS, diarrea de ácidos biliares o diarrea asociada con una colecistectomía o una resección del intestino

delgado. En una realización, se comprime un crofelemer directamente comprimible (por ejemplo, que se puede comprimir directamente, sin excipientes, en un comprimido de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables) en un comprimido, opcionalmente con un lubricante, tal como, pero no limitado a, estearato de magnesio, es recubrimiento entérico. Estas formulaciones se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1990.

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

En otra realización más, una composición tiene un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos son aquellos recubrimientos que permanecen intactos en el estómago, pero que disolverán y liberarán el contenido de la forma de dosificación farmacéutica una vez que llegue al intestino delgado. Un gran número de recubrimientos entéricos se preparan con ingredientes que tienen grupos ácidos de modo que, al pH muy bajo presente en el estómago, es decir, pH de 1.5 a 2.5, los grupos ácidos no se ionizan y el recubrimiento permanece en una forma insoluble, no disociada. A niveles de pH más altos, como en el ambiente del intestino, el recubrimiento entérico se convierte a una forma ionizada, que puede disolverse para liberar la molécula inhibidora. Otros recubrimientos 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 modo que los recubrimientos permanecen intactos hasta después del paso al intestino delgado.

Los polímeros que son útiles para la preparación de recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, goma laca, acetato ftalato de almidón y amilosa, copolímeros de estireno-ácido maleico, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de polivinilacetato (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 ácidos ionizables. En una realización, la composición farmacéutica contiene una composición polimérica de proantocianidina y el polímero de recubrimiento entérico Eudragit®L 30D, un copolímero aniónico de ácido metacrílico y acrilato de metilo con un peso molecular medio de 250,000 Daltons. En otra realización, el polímero de recubrimiento entérico es Eudragit®L 30D-55. La aplicación del recubrimiento entérico a la composición de crofelemer se puede realizar mediante cualquier método conocido en la técnica para aplicar recubrimientos entéricos. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, los polímeros entéricos se pueden aplicar usando soluciones con base en disolventes orgánicos que contienen de 5 a 10 % p/p de polímero para aplicaciones por aspersión y hasta 30% p/p de polímero para recubrimientos de recipientes. Los disolventes que se utilizan habitualmente 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, como los copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, se pueden aplicar utilizando agua como dispersante. La volatilidad del sistema disolvente debe adaptarse para evitar que se pegue debido a la pegajosidad y para evitar una alta porosidad del recubrimiento debido al secado por aspersión prematuro o la precipitación del polímero a medida que se evapora el disolvente.

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

Los gránulos y el polvo se pueden preparar usando cualquier método conocido en la técnica, tal como, pero no limitado a, cristalización, secado por aspersión o cualquier método de trituración, por ejemplo, usando un mezclador/granulador de alta velocidad. Se pueden encontrar formulaciones de ejemplo, por ejemplo, en las siguientes patentes y solicitudes de EE. UU. Patente de EE. UU. No. 7,341,744; USSN 11/510,152; y USSN 12/175,131.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica que comprende crofelemer es una formulación acuosa de crofelemer sin ningún recubrimiento o protección entérica en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el crofelemer se formula en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

En el tratamiento de terapia combinada, tanto los compuestos como el otro agente o agentes farmacéuticos se administran a mamíferos (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres) mediante métodos conocidos en la técnica. Los agentes pueden administrarse en una forma de dosificación única o en formas de dosificación separadas. Las personas experimentadas en la técnica conocen bien las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos. Sin embargo, está dentro del ámbito de la persona experimentada en la técnica 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, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con dosis altas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste reducido del fármaco) serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica.

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

V. Kits

- 20 También se proporcionan aquí kits para uso en el tratamiento del SBS, diarrea de ácidos biliares o diarrea asociada con una colecistectomía o una resección del intestino delgado en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, crofelemer o una composición farmacéutica que comprenda crofelemer e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener información de prescripción, información de dosificación, información de almacenamiento y similares.
- 25 Las instrucciones de la etiqueta incluyen, por ejemplo, instrucciones para tomar crofelemer durante al menos 3 días para el tratamiento del SBS, diarrea de ácidos biliares o diarrea asociada con una colecistectomía o una resección del intestino delgado. Las instrucciones también podrían decir, por ejemplo, tomar entre 125 mg diarios o 125 mg dos veces al día hasta 500 mg dos veces al día de crofelemer hasta la resolución de los síntomas. Las instrucciones también podrían decir, por ejemplo, tomar 500 mg dos veces al día de crofelemer hasta la resolución de los síntomas de SBS, diarrea de ácidos biliares o diarrea asociada con una colecistectomía o una resección del intestino delgado.
- 30

VI. Ejemplos

Ejemplo 1

- 35 Una paciente de 67 años de edad presentó un tumor desmoide irresecable en el retroperitoneo que invadía el mesenterio del colon y el intestino delgado. Esto requirió la formación de una ostomía del intestino delgado, lo que llevó al desarrollo del SBS.

Como resultado, la paciente sufrió diarrea crónica. Durante 12 años, la paciente intentó tratar la diarrea con loperamida, difenoxilato y/o atropina, codeína o tintura de opio. Ninguno de los cuales fue eficaz para aliviar sus síntomas.

- 40 La paciente comenzó a tomar crofelemer a 125 mg dos veces al día y sus síntomas mejoraron. La paciente continuó tomando crofelemer a 125 mg dos veces al día durante un año con el mismo nivel de eficacia. La paciente suspendió brevemente el tratamiento con crofelemer después de un año y los síntomas de diarrea reaparecieron.

Ejemplo 2

- 45 Una paciente de 57 años de edad se sometió a una colecistectomía laparoscópica e inmediatamente después del procedimiento experimentó diarrea acuosa con una frecuencia de aproximadamente 10 a 12 movimientos de diarrea acuosa por semana. La administración de probióticos y medicamentos antidiarreicos de venta libre no fue efectiva.

- 50 Aproximadamente tres años después de la cirugía, como la paciente todavía experimentaba diarrea acuosa con una frecuencia de aproximadamente 10 a 12 movimientos de diarrea acuosa por semana, la paciente comenzó a tomar crofelemer. La paciente recibió 125 mg dos veces al día de crofelemer durante varias semanas hasta que las deposiciones se normalizaron y luego comenzó a tomar 125 mg de crofelemer al día a partir de entonces. Durante las primeras 6 semanas con 125 mg de crofelemer al día, la paciente informó deposiciones normales y sin episodios de diarrea.

55

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en un método para tratar el síndrome del intestino corto (SBS) en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad de una composición que comprende una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri* eficaz para tratar el SBS.
- 5 2. La composición para uso de la reivindicación 1, en donde el SBS resulta de la resección quirúrgica del intestino o se debe a una deficiencia congénita.
3. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el sujeto es un lactante.
4. La composición para uso de la reivindicación 3, en donde el sujeto sufre de enterocolitis necrotizante o en la que el sujeto sufre de anomalías intestinales, vólvulo del intestino medio, atresia intestinal, defecto de la pared abdominal, malrotación o enfermedad de Hirschsprung del segmento largo.
- 10 5. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al sujeto le queda menos del 30 % de su intestino delgado, le queda menos del 25 % de su intestino delgado, le queda menos del 20 % de su intestino delgado, o le queda menos del 15 % de su intestino delgado, opcionalmente en el que también se reseca una porción del intestino grueso o colon.
- 15 6. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde al sujeto se le administra nutrición parenteral.
7. Una composición para uso en un método para tratar la diarrea de ácidos biliares en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad de una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri* eficaz para tratar la diarrea de ácidos biliares, en donde el sujeto no tiene enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio intestinal o enfermedad de Crohn.
- 20 8. La composición para uso de la reivindicación 7, en donde el sujeto tiene sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, enteropatía por radiación, enfermedad celíaca, fibrosis quística o pancreatitis crónica, o en donde el sujeto tuvo una vagotomía, colecistectomía, resección ileal, resección duodenal o resección yeyunal, preferiblemente en donde el sujeto tuvo una colecistectomía.
- 25 9. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene cantidades superiores a lo normal de ácido biliar en sus heces, niveles inferiores a los normales de taurina de ácido selenio homocólico radiomarcado absorbidos en el cuerpo, o niveles superiores a los normales de 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona en la sangre.
- 30 10. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 y 9, en donde la composición se administra durante al menos los primeros 7 días después de la resección quirúrgica.
11. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición que comprende una composición de polímero de proantocianidina de *C. lechleri* es crofelemer y en donde aproximadamente 1 a 10 mg/kg de crofelemer se administra dos veces al día, en donde el crofelemer se administra en una primera dosis diaria para una fase de tratamiento inicial y en una segunda dosis diaria para una fase de mantenimiento posterior, en donde la primera dosis diaria es mayor que la segunda dosis diaria, opcionalmente en donde la primera dosis diaria es al menos dos veces mayor que la segunda dosis diaria o en donde la primera dosis diaria es 250 mg de crofelemer y la segunda dosis diaria es 125 mg de crofelemer.
- 35 12. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la administración da como resultado una mejora en el estado nutricional, hidratación o equilibrio electrolítico.
- 40 13. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde al sujeto se le administra loperamida o un secuestrante de ácidos biliares.
14. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 13, en donde el sujeto tiene diarrea asociada con resección del intestino delgado.
- 45 15. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 14, en donde el sujeto es un menor no lactante o un adulto.