



MF
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-132887-00015-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-050880-00000-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

DELEGATURA DE PROPIEDA

División de Nuevas Cre

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR DIARREA
ASOCIADA CON VIH

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SALIX PHARMACEUTICALS, LTD. y
NAPO PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO RALEIGH, CAROLINA DEL NORTE, EE.UU Y
SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, EE.UU Respectivamente

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-050880- -00000-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-132887- -00015-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 107

DIRECCIÓN DE NUEV/
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FL

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SALIX PHARMACEUTICALS, LTD.

y

NAPO PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	8510 Colonnade Center, Dr., Raleigh, Carolina del Norte 27615, Estados Unidos de América	Raleigh
Y	Y	y
Estados Unidos de América	185 Berry Street, Suite 1300, San Francisco California 94107, Estados Unidos de América	San Francisco
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio

Carrera 4ª No. 72 -35

Ciudad

Bogotá

Dirección electrónica

cavelier@cavelier.com

No. Fax

2 11 86 50

Número telefónico

3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente : 13.132.887

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5.

Recibo No 15-0025520

Fecha: 2015/03/03

Recibo No 15-0026366

Fecha: 2015/03/05

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000

☒ Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$736.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

Tarjeta Profesional 23.555

SGD\SGD\NCA\ID-AF278678\WPC20242

PI02-F05 vr6 (2012-04-19)

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.132.887. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 645 del 15 de enero de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto 31 de octubre de 2011 y las prioridades que allí se reivindican el 31 de octubre de 2010, 02 de Noviembre de 2010 y 22 de Noviembre de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.132.887

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR DIARREA ASOCIADA CON VIH

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No: 61/408,622, presentada el 31 de octubre de 2010; la Solicitud Provisional Estadounidense No: 61/409,335, presentada el 2 de noviembre de 2010; la Solicitud Provisional Estadounidense No: 61/416,249, presentada el 22 de noviembre de 2010; y la Solicitud Provisional Estadounidense No: 61/434,379, presentada el 19 de enero de 2011. Los contenidos totales de cada una de estas solicitudes se incorporan por consiguiente en la presente para referencia.

ANTECEDENTES

La diarrea sigue siendo un problema importante para sujetos infectados con VIH en el periodo de terapia antirretroviral altamente activo (HAART), impactando negativamente en la calidad de vida, a pesar del amplio uso de anti-diarreicos. Son muchas las causas y pueden incluir enteropatía de VIH, sobre-crecimiento de agentes microbianos inusuales, malignidad de patógenos entéricos comunes, y efectos adversos de la terapia de HAART misma (Kartalija 1999).

Aunque varían las definiciones y métodos de señalamiento, se estima que alrededor de la mitad de todos los sujetos con VIH-SIDA tendrán diarrea en algún momento durante su enfermedad. Aunque la incidencia de diarrea no cambió durante la introducción de la HAART, las etiologías de diarrea cambiaron significativamente con un incremento de causas no

infecciosas y una reducción en causas infecciosas oportunistas.

El manejo de la diarrea ayudará a mejorar la eficacia total de terapias farmacológicas antivirales, así como la calidad de vida, y a controlar la pérdida de peso en sujetos VIH positivos. La diarrea puede resultar en un cumplimiento reducido de antirretrovirales y/o necesitar cambiar los regímenes de ARV. La diarrea se ha asociado también con niveles farmacológicos reducidos de antiretrovirales, sugiriendo que el tratamiento adecuado mejorará la absorción de medicación de ARV. Sobre una base amplia de población, la adherencia a los regímenes de tratamiento farmacológico y el mantenimiento de niveles de ARV adecuados son importantes para minimizar el desarrollo de cepas del virus resistentes a fármacos. Por lo tanto, la diarrea relacionada con fármacos en sujetos VIH positivos representa una necesidad clínica importante e insatisfecha que requiere un manejo más efectivo. Las terapias prescritas actualmente son única y parcialmente efectivas o están plagadas de efectos secundarios inaceptables tales como estreñimiento y el potencial para adicción. El desarrollo de un fármaco para el tratamiento de diarrea asociada con VIH con un bajo potencial para interacciones de fármaco-fármaco, efectos sobre el metabolismo de un fármaco, o abuso potencial podrían proporcionar un importante beneficio para sujetos infectados con VIH.

COMPENDIO

Se describen en la presente métodos para evitar, mejorar y/o tratar diarrea. En una modalidad, los métodos planteados en

la presente evitan, mejoran o tratan diarrea asociada con VIH y diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART).

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para tratar consistencia de heces en un sujeto VIH positivo, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer en un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para mejorar la consistencia de heces en un sujeto VIH positivo, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar

aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para aliviar la diarrea acuosa en un sujeto VIH positivo, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para reducir el número de movimientos intestinales por día en un sujeto VIH positivo, que comprenden: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

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

En una modalidad, la administración es de entre aproximadamente 3 días y 5 meses. En una modalidad, la administración es de entre aproximadamente 3 días y 6 meses.

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

En una modalidad, la mejora de síntomas se incrementa con una duración prolongada de administración después del día 3.

En una modalidad, el sujeto es de origen caucásico o hispano.

En una modalidad, el crofelemer se administra durante por lo menos 8 días.

En una modalidad, el crofelemer se administra de entre 8 días y 24 semanas u 8 días y 26 semanas.

En una modalidad, un sujeto se considera tratado, si el sujeto demuestra una o más de una reducción en el número de movimientos intestinales por día, una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día, una mejora en el grado de dolor abdominal diariamente o incomodidad, una mejora en el grado de consistencia diaria de heces, una reducción en el grado de consistencia de heces (de acuosa a formada), una reducción en el número de días por semana que los sujetos experimentan una necesidad urgente, una reducción en el número de días por semana que los sujetos experimentan incontinencia fecal; o una reducción en la visita no programada por un empeoramiento significativo de diarrea.

En una modalidad, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una mejora en el grado de consistencia diaria de heces.

En una modalidad, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en la consistencia de heces.

En una modalidad, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en el número de movimientos

intestinales acuosos por día.

En una modalidad, un sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en el número de movimientos intestinales por día.

En una modalidad, los síntomas incrementados o reducidos se miden a partir de una línea base.

En una modalidad, la administración es de aproximadamente 5 meses. En otra modalidad, la administración es durante aproximadamente 6 meses.

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

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

En una modalidad, la respuesta al tratamiento se incrementa después que se ha administrado crofelemer durante más de 4 meses.

Otras modalidades se describen *infra*.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra sujetos con respuesta clínica en la transición a la fase libre de placebo de la población segura.

La Figura 2 muestra sujetos con respuesta de consistencia de heces en la transición a la fase libre de placebo en la población segura.

La Figura 3 representa un análisis de subgrupo que muestra la diferencia de tratamiento en porcentaje de encuestados (crofelemer 125 mg BID contra placebo) con intervalos de confianza asociados y valores p.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los métodos descritos en la presente implican la administración de cantidades efectivas de un polímero de proantocianidina, por ejemplo, crofelemer, a sujetos que tienen, por ejemplo, diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Las proantocianidinas son un grupo de taninos condensados. Los extractos sin purificar de las plantas medicinales, por ejemplo, *Pycanthus angolensis* y *Baphia nítida*, han demostrado tener calidades antidiarreicas en pruebas con animales (Onwukaeme and Anuforo, 1993, *Discovery and Innovation*, 5:317; Onwukaeme and Lot, 1991, *Phytotherapy Res.*, 5:254). Los extractos sin purificar los cuales contienen taninos, en particular extractos de vainas de algarrobo y castaña dulce, se han propuesto como tratamientos o profilácticos (Patente Estadounidense No. 5,043,160; Patente Europea No. 481,396). Las proantocianidinas comprenden por lo menos dos o más unidades monoméricas que pueden ser de la misma o diferente estructura monomérica. Las unidades monoméricas (generalmente llamadas "leucoantocianidina") son generalmente flavonoides monoméricos los cuales incluyen catequinas, epicatequinas, galocatequinas, galoepicatequinas, flavanoles, flavonoles y flavan-3,4-dioles, leucocianidinas y antocianidinas. Por lo tanto, las cadenas poliméricas se basan en diferentes unidades estructurales, las cuales crean una amplia variación de proantocianidinas poliméricas y un gran número de posibles isómeros (Hemingway et al., 1982, *J.C.S. Perkin*, 1:1217). Polímeros más grandes de las unidades flavonoide 3-ol están predominantemente en la mayoría de las plantas, y se

encuentran con pesos moleculares promedio arriba de 2,000 daltons, conteniendo 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 leñoso de crecimiento (por ejemplo, *Croton* spp y *Calophyllum* spp.). Un número de diferentes especies de árbol crotón, incluyendo *Croton sakutaris*, *Croton gossypifolius*, *Croton palanostima*, *Croton lechleri*, *Croton erythrochilus* y *Croton draconoides*, encontrados en Sudamérica, producen una savia de látex viscosa roja llamada "Sangre de Dragón" o Dragon's Blood. La Patente Estadounidense No. 5,211,944 describe primero el aislamiento de una composición de polímero de proantocianidina soluble, acuosa de *Croton* spp, y el uso de la composición como un agente antiviral (Véase también Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine*, 1:77). La composición de polímero de proantocianidina demostró que tiene actividad antiviral contra una variedad de virus incluyendo un virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza y herpes virus. La Patente Estadounidense No. 5,211,944 también describe el aislamiento de una composición de polímeros de proantocianidina soluble acuosa de *Calophyllum inophyllum* y el uso de esta composición como un agente antiviral.

Composiciones de polímeros de proantocianidina ejemplares útiles en los métodos planteados en la presente se aíslan de preferencia de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición de polímero de proantocianidina puede aislarse de *Croton* spp. o *Calophyllum* spp. mediante el método descrito en la Patente Estadounidense No. 5,211,944 o en Ubillas et al.,

1994, *Phytomedicine* 1:77-106.

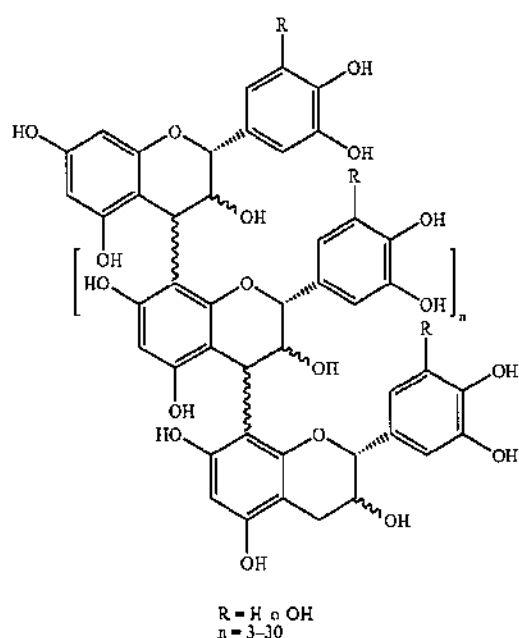
Las composiciones de polímeros de proantocianidina útiles en los métodos planteados en la presente también pueden hacerse in vitro utilizando técnicas sintéticas.

En una modalidad específica, una composición de polímero de proantocianidina útil en los métodos planteados en la presente es crofelemer.

Crofelemer es una proantocianidina oligomérica extraída y purificada a partir del látex viscoso, rojo de la planta *Croton lechleri* de la familia Euphorbiace. La planta se distribuye ampliamente en toda Centroamérica y Sudamérica tropical y se reconoce ampliamente por etnobotánicos y curanderos locales por sus propiedades medicinales (McRae 1988), incluyendo el tratamiento de la diarrea. Se cree que el crofelemer ejerce su efecto anti-diarrea mediante el bloqueo luminal del canal de cloruro (Cl⁻) de CFTR (regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística). El crofelemer ha demostrado actividad in vitro contra toxina por cólera, forskolina, LT de *E. coli* y secreción de Cl mediada por toxina STa, y para normalizar electrolitos y acumulación de fluidos en ratones tratados con CT (Gabriel 1999, Fischer 2004, Adam 2005) mediante sus efectos en el canal de CFTR. El crofelemer también mejoró significativamente la diarrea secretora en seres humanos debido al *E. coli* enterotoxigénico (DiCesare 2002), el cual se cree también provoca diarrea secretora mediante la activación de CFTR (Kunzelmann 2002). El bloqueo del canal de CFTR podría anticiparse para tener consecuencias negativas en el hombre, incluso imitando fibrosis quística. Sin embargo, el crofelemer no tiene virtualmente biodisponibilidad sistémica en seres humanos.

Cuando se estudió, los resultados indicaron que hubo poca o ninguna absorción de crofelemer a partir del tracto GI, y que el crofelemer fue bien tolerado por sujetos hombres normales. De este modo, el sitio de acción del crofelemer es tópico en el tracto gastrointestinal.

El crofelemer (Cas 148465-45-6) es una proantocianidina oligomérica de longitudes de cadena variable derivadas de *Croton lecheri* de Sangre de Dragón de la familia Euphorbiaceae. El crofelemer tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 1500 daltons y aproximadamente 2900 daltons. Los monómeros que comprenden crofelemer comprenden catequina, epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. La longitud de cadena del crofelemer varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 unidades con una longitud de cadena promedio de aproximadamente 8 unidades. La estructura del crofelemer se muestra en lo siguiente.



En donde el promedio $n = 6$.

Otro método para aislar crofelemer puede encontrarse en la Publicación de Patente Estadounidense No. 2005/0019389, los contenidos de la cual se incorporan expresamente en la presente.

En otras modalidades, un látex crudo obtenido de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum* o un extracto obtenido de una especie *Croton* o una especie *Calophyllum* es útil en los métodos planteados en la presente. Se describen extractos ejemplares en Persinos et al., 1979, J. Pharma. Sci. 68:124 y Sethi, 1977, Canadian J. Pharm. Sci. 12:7.

"Mejorar", "mejora", "avance" o similares se refieren a, por ejemplo, un avance detectable o un cambio detectable consistente con el avance que tiene lugar en un sujeto o en por lo menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en por lo menos 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100% o en un intervalo entre aproximadamente cualquiera de estos dos valores. Tal avance o cambio puede observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con crofelemer, en donde sujetos no tratados tienen, o se someten a desarrollar la misma enfermedad o similar, condición, síntoma o similares. La mejora de una enfermedad, condición, síntoma o parámetro de análisis puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, auto-evaluación del o los sujetos, mediante una evaluación clínica o conduciendo un análisis apropiado o medición. La mejora puede ser transitoria, prolongada o permanente o puede ser variable en periodos relevantes durante o después que el crofelemer se administra a un sujeto o se utiliza en un análisis u otro método descrito en la

presente o una referencia citada, por ejemplo, dentro de plazos descritos infra, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de crofelemer a aproximadamente 7 días, 2 semanas, 28 días o 1, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujetos o sujetos han recibido tal 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 se incrementa o reduce detectablemente. Tal incremento o reducción puede observarse en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con crofelemer, en donde los sujetos no tratados tienen, o se someten a desarrollo de la misma enfermedad o similar, condición, síntoma o similar. Tales incrementos o reducciones pueden ser de por lo 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 cualquiera de estos dos 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 que se administra crofelemer a un sujeto o se utiliza en un análisis u otro método descrito en la presente o una referencia citada, por ejemplo, dentro de tiempos descritos infra, o aproximadamente 1 hora de la administración o el uso de crofelemer a aproximadamente 2 semanas, 28 días, 3, 6, 9 meses o más después de que un sujeto o sujetos han recibido crofelemer.

La terminología "una cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto se refiere a un cantidad de crofelemer la cual

es efectiva, en dosis de administración únicas o múltiples al sujeto, para evitar o tratar diarrea, por ejemplo, diarrea asociada con VIH.

Como se utiliza en la presente, "sujeto" incluye organismos los cuales son capaces de sufrir de diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART o quienes pudieran de otra manera beneficiarse de la administración del crofelemer como se describe en la presente, tales como seres humanos y animales no humanos. El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos tales como primates no humanos, otros mamíferos, por ejemplo, roedores y ovejas, perros y vacas, con riesgo de diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART. Un sujeto con riesgo para diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART quiere decir que incluye un sujeto con riesgo para desarrollar o contraer una infección por VIH.

La terminología "una cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelemer la cual es efectiva, en una administración de dosis sencilla o múltiple al sujeto, para evitar o tratar la diarrea.

El término "administración" o "administrar" incluye rutas para introducir clofelemer a un sujeto para realizar su función pretendida. Ejemplos de rutas de administración que pueden utilizarse incluyen inyección, oral, inhalación, vaginal, rectal y transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden proporcionarse en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de tableta o cápsula, mediante inyección, inhalación, ungüento o supositorio. La administración también puede ser mediante inyección, infusión

o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. Dependiendo de la ruta de administración, el crofelemer puede recubrirse con o colocarse en un material seleccionado para protegerlo de condiciones naturales que puedan afectar perjudicialmente su capacidad para realizar su función pretendida. El crofelemer puede administrarse solo, o junto con cualquier otro agente o agentes como se describe anteriormente o con un portador farmacéuticamente aceptable, o ambos. Las formas recubiertas entéricas, ejemplares de crofelemer se describen en, por ejemplo, la Patente Estadounidense 7,556,831.

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

Como será fácilmente aparente por un experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil que se administra y el modo particular de administración pueden variar dependiendo de la edad, peso y especie de mamífero tratado, los compuestos particulares empleados, y/o el uso específico para el cual se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosis efectivos, que son los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, puede lograrse por alguien de experiencia en la técnica utilizando métodos farmacológicos de rutina y en colaboración con los datos planteados en la presente. Con respecto al crofelemer, puede ser ventajoso para administrar 125 mg de crofelemer dos veces por día para tratar diarrea acuosa si se desean pocas heces acuosas durante una semana. Es también ventajoso tratar con 500 mg dos veces por día si se desea un avance en la consistencia de

heces.

El término "obtener" como en "obtener crofelemer" se pretende para incluir comprar, sintetizar, aislar, extraer o de otra manera, adquirir crofelemer.

La terminología "una cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad de crofelemer la cual es efectiva, en la administración de dosis sencilla o múltiple al sujeto, para evitar o tratar una indicación. En una modalidad, la indicación es diarrea asociada con VIH.

Métodos de Tratamiento

Se proporcionan en la presente métodos para tratar, evitar o aliviar diarrea o los síntomas causados por infección por VIH o terapia de HAART para infección por VIH que comprende administrar a un sujeto en necesidad de los mismos una cantidad efectiva de crofelemer. Diarrea ejemplar que puede tratarse o evitarse utilizando los métodos planteados en la presente incluye diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART).

En una modalidad, tratar diarrea asociada con VIH incluye un avance de los siguientes síntomas de diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART, incluyendo, por ejemplo, una reducción en el número de movimientos intestinales por día (frecuencia) una reducción en el número de movimiento intestinales acuosos por día, una reducción en frecuencia de síntomas (urgencia, incontinencia fecal), una reducción en la severidad de síntomas (dolor abdominal o malestar), una reducción en el grado de consistencia de heces diaria (acuosa a formada), o una reducción en la consistencia de heces que conduce a heces formadas a partir de heces acuosas.

En una modalidad específica, el tratamiento se define como dos o menos movimientos intestinales acuosos por semana. Más específicamente, el tratamiento se define como dos o menos movimientos intestinales acuosos por semana durante por lo menos dos de cuatro semanas de tratamiento con crofelemer.

En otras modalidades específicas, el tratamiento también puede incluir, por ejemplo, una o más de una reducción en el número de movimientos intestinales por día, una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día, un avance en el grado abdominal diariamente por dolor o malestar, un avance en el grado de consistencia de heces diariamente por dolor o malestar, un avance en el grado de consistencia de heces diariamente, una reducción en el número de días por semana en que los sujetos experimentaron urgencia, una reducción en el número de días por semana en que los sujetos experimentaron incontinencia fecal, o una reducción en la visita no programada por un empeoramiento significativo de diarrea.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo. El tratamiento de la diarrea puede incluir, por ejemplo, una o más de una reducción en el número de movimientos intestinales por día, una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día, un avance en el grado abdominal diariamente por dolor o malestar, un avance en el grado de consistencia de heces diariamente, una reducción en la consistencia de heces, una reducción en el número de días por semana en que los sujetos experimentaron urgencia, una reducción en el número de días por semana en

que los sujetos experimentaron incontinencia fecal, o una reducción en la visita no programada por un empeoramiento significativo de diarrea.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar consistencia de heces en un sujeto VIH positivo, en donde un sujeto se considera tratado si existe un avance en el grado para la consistencia de heces diariamente y/o una reducción en un grado de consistencia de heces medida durante el día o días o semanas. Esta reducción puede medirse a partir de la línea base. La línea base puede determinarse en los días a la semana antes del tratamiento con crofelemer. El tratamiento comprende administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para mejorar consistencia de heces en un sujeto VIH positivo en donde un sujeto se considera tratado si existe una mejora en consistencia de heces y/o una reducción en consistencia de heces durante el día o días o semanas. Este incremento puede medirse a partir de una línea base. La línea base puede determinarse en los días a la semana antes del tratamiento con crofelemer. El tratamiento comprende administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en

necesidad del mismo.

En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para aliviar diarrea acuosa en un sujeto VIH positivo, en donde un sujeto se considera tratado si el sujeto experimenta una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día y/o durante los días, una semana o semanas de administración de crofelemer. Esta reducción puede medirse a partir de la línea base. La línea base puede determinarse en los días a la semana antes del tratamiento con crofelemer. El tratamiento comprende administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, se plantean en la presente métodos para reducir el número de movimientos intestinales por día, en donde un sujeto se considera tratado si existe una reducción en el número de movimientos intestinales por día como se mide a partir de una línea base. La línea base puede determinarse en los días a la semana antes del tratamiento con crofelemer. El tratamiento comprende administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

El crofelemer puede administrarse, por ejemplo, una vez por día, dos veces por día, tres veces por día o cuatro veces o más frecuentemente como sea necesario por día. El crofelemer

puede administrarse en dosis, por ejemplo, de aproximadamente entre 25 mg BID a aproximadamente 3000 mg TID, de preferencia el crofelemer se administra de entre aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En otra modalidad, el crofelemer se administra entre 125 mg BID a aproximadamente 500 mg BID dependiendo de los síntomas. En otra modalidad, el crofelemer se administra como 125 mg BID. En otra modalidad, el crofelemer se administra como 500 mg BID. El crofelemer puede administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tableta, forma pulverizada, forma líquida o en cápsulas.

En modalidades ejemplares, al sujeto se le administra 250, 500 ó 1000 mg/día de crofelemer.

En modalidades específicas, al sujeto se le administra 125, 250 ó 500 mg p.o. b.i.d. (oralmente dos veces por día). Otras dosis apropiadas para los métodos pueden determinarse por los profesionales médicos o por el sujeto. La cantidad de crofelemer administrada diariamente puede incrementarse o reducirse con base en el peso, edad, salud, sexo o condición médica del sujeto. Alguien de experiencia en la técnica podría ser capaz de determinar la dosis apropiada para un sujeto con base en esta descripción y los datos presentados en los Ejemplos, que siguen.

En otras modalidades, el sujeto es tratado con crofelemer durante 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 o más semanas o 26 o más semanas. En una modalidad, al sujeto se le administra crofelemer durante la duración de la enfermedad. La duración del tratamiento puede variar dependiendo del tipo y duración de la enfermedad y la duración apropiada del tratamiento puede determinarse fácilmente por alguien de experiencia en la técnica teniendo el beneficio de esta

descripción. El tratamiento puede ser antes de la infección, durante la infección o después de superar la infección y durante un período de tiempo sugerido por un profesional médico para reducir o eliminar la diarrea.

Los sujetos en necesidad del mismo incluyen sujetos que tienen o que son susceptibles de o quienes tienen diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART.

Como se utiliza en la presente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un ser humano o un sujeto no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de síntomas, por ejemplo una cantidad efectiva para reducir los síntomas de diarrea asociada con VIH.

De acuerdo con ciertas modalidades, el crofelemer puede administrarse en combinación con otros compuestos, incluyendo por ejemplo, agentes anti-diarreicos o agentes anti-VIH, incluyendo por ejemplo, agentes anti-retrovirales.

De acuerdo con un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo que ha utilizado previamente inhibidores de la proteasa, comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos

veces por día de crofelemer a un sujeto hombre en necesidad del mismo. Como se utiliza en la presente, "utilizado previamente" incluye, por ejemplo, sujetos quienes han utilizado inhibidores de la proteasa (PI) antes de la terapia con crofelemer o combinado con terapia de crofelemer, aunque el uso de PI comenzó antes de la primera dosis de terapia con crofelemer.

Preparaciones Farmacéuticas

Se proporcionan también en la presente composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de un crofelemer descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la cantidad efectiva es efectiva para tratar diarrea asociada con VIH y/o diarrea asociada con HAART.

Se han descrito ejemplos de preparación y uso de crofelemer en la Patente Estadounidense 7,556,831, Publicación de Patente Estadounidense 20070254050 y Publicación de Patente Estadounidense 20080031984, todas las cuales se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

Una modalidad incluye composiciones farmacéuticas que comprenden crofelemer y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente además pueden comprender excipientes, por ejemplo, uno o más de un agente diluyente, agente aglutinante, agente lubricante, agente desintegrante, agente colorante, agente saborizante o agente edulcorante. Las composiciones pueden formularse para tabletas recubiertas y no recubiertas seleccionadas, cápsulas de gelatina dura y suave, píldoras

recubiertas con azúcar, pastillas para chupar, obleas, gránulos y polvos en envase sellado. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para uso tópico, por ejemplo, ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

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

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

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable,

tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicado para portar o transportar el objeto químico de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales los cuales pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen:

(1) azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto pulverizado; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tal como oleato de etilo y laureato 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 las formulaciones farmacéuticas.

Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tal como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y de perfume,

conservadores y antioxidantes pueden presentarse también en las composiciones.

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tal como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes de quelación metálica, tal como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (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 dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualesquier métodos conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo el cual puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosis única variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo la cual puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosis única generalmente será aquella cantidad del compuesto la cual produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 99% del ingrediente activo, por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

Las formas de dosis líquidas para administración oral o rectal del crofelemer pueden incluir, por ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tal 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 ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres del ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además del crofelemer pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos. Las formas de dosis para la administración tópica o transdérmica del crofelemer pueden incluir, por ejemplo, polvos, aspersiones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además del crofelemer, excipientes, tales como grasas animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos. Los polvos y aspersiones 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. Las aspersiones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados los cuales pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas pueden incluir, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

En una modalidad, el crofelemer con recubrimiento entérico de manera que se protege de la degradación por condiciones ácidas del estómago y/o de interacciones con proteínas, tal como pepsina, presente en el estómago, por ejemplo, una formulación protegida entérica. En una modalidad específica, el crofelemer está en forma de tableta. En aún otra modalidad, la tableta es con recubrimiento entérico, por ejemplo, Eudragit®. En una modalidad, el crofelemer se forma como una perla con recubrimiento entérico o gránulo en una cápsula protegida con recubrimiento entérico. En otra modalidad, el crofelemer se formula en una composición de liberación retardada.

En ciertas modalidades, la composición se formula con un

compuesto o compuestos los cuales neutralizan el ácido estomacal. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene la composición, se administra ya sea al mismo tiempo con o subsecuente a o después de la administración de una composición farmacéutica la cual neutraliza el ácido estomacal. Los compuestos, tal como antiácidos, los cuales son útiles para neutralizar el ácido estomacal incluyen, aunque no se limitan a, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, subnitrate de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de dihidroxialuminio-sodio, magaldrato, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, y mezclas de los mismos. Los compuestos que son capaces de reducir la secreción de ácido estomacal y/o son capaces de reducir la acidez del fluido estomacal son bien conocidos en la técnica e incluyen, aunque 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 se ha aprobado para venta por la agencia gubernamental relevante y es capaz de reducir la producción de ácido estomacal y/o reducir la acidez de fluido estomacal puede administrarse en combinación con una molécula inhibidora, tal como crofelemer, de acuerdo con los métodos planteados en la presente.

En una modalidad particular, donde el crofelemer sin recubrimiento entérico, el crofelemer se formula con uno o más compuestos que son capaces de reducir la secreción de ácido estomacal y/o son capaces de reducir la acidez de

fluido estomacal. En una modalidad ejemplar, el crofelemer se formula en una composición de liberación controlada (liberación retardada), tal como Merck GEM, Alza OROS, matriz cerosa (la liberación se retarda principalmente hasta después que la formulación pasa fuera del estómago y dentro del intestino).

Se proporcionan también en la presente formulaciones farmacéuticas de crofelemer que comprenden la composición junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una dosis la cual es terapéuticamente efectiva para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART. En una modalidad, un crofelemer directamente comprimible (por ejemplo, que puede comprimirse directamente, sin excipientes, en una tableta de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables) comprimido en una tableta, opcionalmente con un lubricante, tal como aunque sin limitarse a estearato de magnesio, es con recubrimiento entérico. Estas formulaciones pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, véase por ejemplo, los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

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

En otra modalidad, una composición es con recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos son aquellos recubrimientos que siguen intactos en el estómago, aunque disolverán y liberarán los contenidos de la forma de dosis una vez que alcancen el intestino delgado. Un gran número de recubrimientos entéricos se preparan con ingredientes que tienen grupos acídicos de manera que, en el 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 desintegrada. En niveles de pH más elevados, tal como en el ambiente del intestino, el recubrimiento entérico se convierte en una forma ionizada, la cual puede disolverse para liberar la molécula inhibidora. Otros recubrimientos entéricos siguen intactos hasta que se degradan mediante enzimas en el intestino delgado, y otros se desintegran después de una exposición definida a la humedad, de manera que los recubrimientos siguen intactos hasta después de pasar dentro del intestino delgado.

Los polímeros los cuales son útiles para la preparación de recubrimientos entéricos incluyen, aunque no se limitan a, shellac, almidón y acetatos-ftalatos de amilosa, copolímeros de estireno-ácido maleico, acetato-succinato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa (CAP), polivinilacetato-ftalato (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (grados HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo y copolímeros de ácido metacrílico-éster del ácido metacrílico con grupos ionizables ácidos. En una modalidad, la composición farmacéutica contiene una composición de proantocianidina polimérica y el polímero de recubrimiento entérico Eudragit®.L 30D, un copolímero aniónico de ácido metacrílico y acrilato de metilo con un peso molecular promedio de 250,000 Daltons. En otra modalidad, el polímero de recubrimiento entérico es Eudragit®.L 30D-55. La aplicación del recubrimiento entérico a la composición de crofelemer puede lograrse mediante cualquier método conocido en la técnica para aplicar recubrimientos entéricos. Por ejemplo, aunque no a modo de limitación, los polímeros

entéricos pueden aplicarse utilizando soluciones basadas en solventes orgánicos que contienen de 5 a 10% p/p del polímero para aplicaciones de aspersión y hasta 30% p/p del polímero para recubrimientos de cubierta total. Los solventes que están comúnmente en uso incluyen, aunque no se limitan a, acetona, mezclas de acetona/acetato de etilo, mezclas de cloruro de metileno/metanol y mezclas terciarias que contienen estos solventes. Algunos polímeros entéricos, tal como copolímeros de ácido metacrílico-éster del ácido metacrílico pueden aplicarse utilizando agua como un dispersante. La volatilidad del sistema solvente debe diseñarse para evitar la adherencia debido a la pegajosidad y para evitar la alta porosidad del recubrimiento debido al secado por aspersión o precipitación prematura del polímero cuando el solvente se evapora.

En otra modalidad, la composición farmacéutica que comprende crofelemer se formula como gránulos o polvo con recubrimiento entérico (microesferas con un diámetro de 300-500µ), provistos ya sea en cápsulas de gelatina dura, o suspendidos en una solución oral para administración pediátrica. El polvo o gránulos con recubrimiento entérico también pueden mezclarse con alimentos, particularmente para administración pediátrica.

Los gránulos y el polvo pueden prepararse utilizando cualquier método conocido en la técnica, tal como aunque sin limitarse a, cristalización, secado por aspersión o cualquier método de pulverización, por ejemplo, utilizando un mezclador/granulador a alta velocidad. Las formulaciones ejemplares pueden encontrarse, por ejemplo, en las siguientes patentes y solicitudes Estadounidenses, Patente

Estadounidense No. 7,341,744; USSN 11/510,152; y USSN 12/175,131.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, el crofelemer se formula en formas de dosis farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos por aquellos de experiencia en la técnica.

En tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos como los otros agentes farmacológicos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombre o mujer) mediante métodos conocidos en la técnica. Los agentes pueden administrarse en una forma de dosis única o en formas de dosis separadas. Cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo, es conveniente dentro del alcance del técnico experimentado, determinar el otro intervalo de cantidad efectiva óptima del agente terapéutico. En una modalidad en la cual se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad efectiva del compuesto es menor que su cantidad efectiva en caso de que no se administre el otro agente terapéutico. En otra modalidad, la cantidad efectiva del agente es menor que su cantidad efectiva en caso de que no se administre el compuesto. De esta manera, efectos secundarios indeseados asociados con altas dosis de cualquier agente pueden minimizarse. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosis mejoradas y/o costos reducidos del fármaco) serán aparentes por aquellos con experiencia en la técnica.

En varias modalidades, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran a intervalos de menos de 5 minutos, a intervalos de menos de 30 minutos, a

intervalos de 1 hora, a intervalos de aproximadamente 1 hora, a intervalos de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, a intervalos de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, a intervalos de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, a intervalos de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, a intervalos de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, a intervalos de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, a intervalos de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, a intervalos de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, a intervalos de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, a intervalos de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, a intervalos de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, a intervalos de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas, a intervalos de 18 horas a 24 horas, a intervalos de 24 horas a 36 horas, a intervalos de 36 horas a 48 horas, a intervalos de 48 horas a 52 horas, a intervalos de 52 horas a 60 horas, a intervalos de 60 horas a 72 horas, a intervalos de 72 horas a 84 horas, a intervalos de 84 horas a 96 horas o a intervalos de 96 horas a 120 horas. En una o más modalidades, dos o más terapias se administran dentro de la misma visita del paciente.

Kits

Los kits se proporcionan también en la presente, por ejemplo, kits para tratar una diarrea, por ejemplo, diarrea asociada con VIH en un sujeto. Los kits pueden contener, por ejemplo, crofelemer o una composición farmacéutica que comprende crofelemer e instrucciones para su uso. Las instrucciones

para su uso pueden contener información pre-escrita, información de dosis, información de almacenamiento y similares.

Las instrucciones de etiqueta incluyen, por ejemplo, instrucciones para tomar el crofelemer durante por lo menos 3 días para el tratamiento de diarrea asociada con VIH o asociada con HAART. Las instrucciones podrían leerse también, por ejemplo, tomar de entre 125 mg BID a 500 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH. Las instrucciones podrían leerse también, por ejemplo, tomar 125 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento de diarrea asociada con VIH. Las instrucciones podría también leerse, por ejemplo, tomar 500 mg BID de crofelemer hasta la resolución de los síntomas o durante 24 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH.

Las instrucciones de etiqueta pueden además incluir alternativamente, por ejemplo, instrucciones para tomar el crofelemer de entre 125 mg BID a 500 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH. Las instrucciones podrían también leerse, por ejemplo, tomar 125 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH. Las instrucciones podrían leerse, por ejemplo, tomar 250 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o durante 26 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH. Las instrucciones podrían también leerse, por ejemplo, tomar 500 mg BID de crofelemer hasta la resolución de síntomas o

durante 26 semanas para el tratamiento o diarrea asociada con VIH.

EJEMPLOS

Se debe apreciar que la invención no debe interpretarse como que limita el ejemplo, el cual se describe ahora; más bien, la invención debe interpretarse que incluye cualquiera y todas las solicitudes provistas en la presente y todas las variaciones equivalentes dentro del alcance del técnico experimentado.

Ejemplo 1: Efectos Pulmonares de Crofelemer Administrado Oralmente en Ratas

A tres grupos de tratamiento de ocho ratas macho se les administró Crofelemer en niveles de dosis respectivos de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho sirvió como animales control y se les administró el vehículo, agua purificada. El crofelemer y el vehículo fueron administrados en un volumen de dosis de 10 mL/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho recibió el artículo de control positivo, baclofen, en un nivel de dosis de 100 mg/kg y un volumen de dosis de 15 mL/kg. El crofelemer, artículo de control positivo, y el vehículo fueron administrados a todos los grupos mediante cebadura oral.

Las observaciones para mortalidad, morbilidad, daño y la disponibilidad de alimento y agua se condujeron por lo menos dos veces por día para todos los animales. Se condujeron las observaciones clínicas antes de la dosificación, aproximadamente 1 hora post-dosis, y después de la terminación de los periodos de monitoreo pulmonar (aproximadamente 4 horas post-dosis). Se midieron los pesos

corporales y se registraron antes de la dosificación (Día 1). La función pulmonar (índice respiratorio, volumen corriente y volumen mínimo) se monitoreo durante aproximadamente 1 hora antes de la dosificación para establecer la línea base y durante aproximadamente 4 horas post-dosis. Después de los periodos de monitoreo pulmonar, todos los animales fueron sacrificados y los cuerpos se eliminaron sin evaluación adicional.

El Crofelemer, administrado oralmente a ratas macho en dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjeron ningún efecto en la mortalidad o cualquiera de los criterios de valoración respiratorios cuantitativos durante el curso del estudio. Con respecto a los criterios de valoración respiratorios básicos evaluados en este estudio, la administración oral de Crofelemer no produjo efectos adversos en ratas en dosis de hasta e incluyendo 60 mg/kg.

Ejemplo 2: Estudio de Toxicidad Oral de 13 Semanas de Crofelemer Administrado a Ratones

A tres grupos de tratamiento de 15 ratones macho y 15 hembras se les administró Crofelemer en niveles de dosis respectivos de 40, 400 y 1200 mg/kg/día. Un grupo adicional de 15 animales/sexo sirvió como el control y recibió el vehículo, agua purificada. El vehículo o Crofelemer se administró a todos los grupos en un volumen de dosis de 10 mL/kg. Adicionalmente, cuatro grupos de ocho o 39 animales/sexo/grupo sirvieron como animales tóxico-cinéticos (TK) y recibieron el control o Crofelemer en la misma manera como los grupos de estudio principales en niveles de dosis respectivos de 0, 40, 400 ó 1200 mg/kg/día. Debido a las

mortalidades, a los animales del estudio principal y TK se les administró Crofelemer en 1200 mg/kg/día por hasta 55 ó 56 días, respectivamente.

Se condujeron dos veces por día para todos los animales las observaciones para morbilidad, mortalidad, daño y la biodisponibilidad de alimentos y agua. Se condujeron semanalmente en todos los animales del estudio principal las observaciones clínicas detalladas para signos clínicos. Los pesos corporales se midieron y registraron semanalmente en todos los animales. El consumo de alimentos se midió y registró semanalmente en todos los animales del estudio principal. Los exámenes oftalmoscópicos se condujeron antes de la prueba y antes de la necropsia para todos los animales del estudio principal. Las muestras sanguíneas para evaluaciones de patología clínica se recolectaron a partir de animales del estudio principal en el último momento y al final. Las muestras sanguíneas para determinación de las concentraciones en plasma de Crofelemer se recolectaron a partir de animales TK designados en puntos de tiempo designados los días 1, 56 y 91. Después de la recolección de sangre, los animales TK se sacrificaron y los cuerpos se eliminaron, con la excepción de animales designados en 1200 mg/kg/día. Los parámetros toxicocinéticos se determinaron para Crofelemer a partir de datos en tiempos de concentración en la especie de prueba. Al final del estudio, se realizaron los exámenes de necropsia y los pesos de los órganos se registraron para todos los animales del estudio principal y animales TK designados en 1200 mg/kg/día. Los tejidos se examinaron microscópicamente para animales del estudio principal en 0, 400 y 1200 mg/kg/día. Al inicio del

Día 7, se realizó un examen de necropsia limitada en cualquier animal TK sacrificado en el último momento o hallados muertos en un esfuerzo para determinar la causa de la muerte. Los tejidos se recolectaron y conservaron para posible examen futuro a partir de animales del estudio principal en 40 mg/kg/día y animales TK designados en 1200 mg/kg/día.

La administración de cebadura oral dos veces por día de Crofelemer en 0, 40 ó 400 mg/kg/día durante 13 semanas o 1200 mg/kg/día durante 8 semanas en ratones se toleró únicamente en hembras en 40 mg/kg/día. Las mortalidades relacionadas con Crofelemer fueron evidentes en un solo macho en 40 mg/kg/día y en ambos sexos en 400 y 1200 mg/kg/día. Los efectos de peso corporal relacionados con Crofelemer fueron evidentes en $\geq$ 400 mg/kg/día en ambos sexos y los efectos del consumo de alimentos fueron evidentes en 40 mg/kg/día en hembras y $\geq$ 400 mg/kg/día en ambos sexos. La patología clínica, peso de órganos y efectos macroscópicos se observaron en ambos sexos en 1200 mg/kg/día. Debido a la mortalidad en 40 mg/kg/día, no hubo un Nivel de Efectos Adversos No Observados (NOAEL) en machos; sin embargo, se determinó que el NOAEL fue de 40 mg/kg/día en hembras.

Ejemplo 3: Evaluación Neuroconductual de Crofelemer Oralmente Administrado en Ratas

A los tres grupos de tratamiento de seis ratas macho se les administró Crofelemer en niveles de dosis respectivos de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de seis ratas macho sirvió como el control y recibió el vehículo, agua purificada. Otro grupo adicional de seis ratas macho recibió

el artículo control positivo, clorhidrato de clorpromazina, en un nivel de dosis de 20 mg/kg. El Crofelemer, artículo de control positivo, o vehículo se administró a todos los grupos una vez mediante cebadura oral en un volumen de dosis de 10 mL/kg.

Se condujeron por lo menos dos veces por día para todos los animales las observaciones para morbilidad, mortalidad, daño y la biodisponibilidad de alimentos y agua. Se condujeron las observaciones clínicas después de cada examen de batería de observación funcional (FOB). Las evaluaciones de FOB fueron conducidas pre-dosis y en aproximadamente 1 y 24 horas post-dosis. Los pesos corporales se midieron y registraron antes de la dosificación en el Día 1. Al final del estudio, todos los animales se sacrificaron y los cuerpos se eliminaron sin evaluación adicional.

El Crofelemer administrado oralmente a ratas macho en dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjeron ningún efecto en mortalidad, observaciones clínicas, peso corporal, o cualquiera de las mediciones neuroconductuales probadas. Por lo tanto, con respecto a los términos neuroconductuales básicos evaluados en este estudio, la administración oral de Crofelemer no produjo efectos en ratas en dosis de hasta e incluyendo 600 mg/kg.

Ejemplo 4: Efectos de Crofelemer Oralmente Administrado en Función de Motilidad Intestinal en la Rata

A los tres grupos de tratamiento de ocho ratas macho se les administró Crofelemer en niveles de dosis respectivos de 60, 200 y 600 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho recibió el artículo de control positivo, morfina, en un nivel

de dosis de 20 mg/kg. Un grupo adicional de ocho ratas macho sirvió como el control y recibió el vehículo, agua purificada. El vehículo, artículo de control positivo, o Crofelemer se administró a todos los grupos mediante cebadura oral una vez en el Día 1 del estudio en un volumen de dosis de 10 mL/kg. Aproximadamente 1 hora después de la administración, la comida de prueba, 5% de suspensión de carbón vegetal en 10% de Acacia en agua desionizada, se administró a todos los animales mediante cebadura oral en un volumen de dosis de 10 mL/kg.

Se condujeron por lo menos dos veces por día para todos los animales las observaciones para morbilidad, mortalidad, daño y la biodisponibilidad de alimentos y agua (excepto durante periodos de ayuno). Se condujeron las observaciones clínicas antes de la dosificación, y antes del final. Los pesos corporales se midieron y registraron antes de la dosificación en el Día 1. Aproximadamente 30 minutos después de la administración de alimento de prueba todos los animales fueron sacrificados, el intestino delgado se removió quirúrgicamente, y se midieron tanto la longitud total del intestino y la distancia del carbón vegetal desplazado. Los cuerpos se eliminaron sin evaluación adicional.

El Crofelemer administrado oralmente a ratas macho en dosis de 60, 200 ó 600 mg/kg no produjo mortalidad o cualesquier observaciones clínicas. Se observaron reducciones dependientes de dosis relacionadas con Crofelemer en impulsos gastrointestinales en todos los grupos tratados con Crofelemer; sin embargo, se observaron únicamente reducciones estadísticamente significativas después de las dosis de 200 y 600 mg/kg. Debido a los bajos valores de recuperación, los

niveles de dosis actualmente administrados a los animales en los grupos de 60 y 200 mg/kg fueron 51 y 169 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo 5: Efectos Cardiovasculares de Crofelemer Administrado Oralmente en el Perro Beagle

A los mismos cuatro perros macho Beagle se les administró el artículo control, tabletas placebo en cápsulas de gelatina de anillo de cierre Torpac número de gelatina 12 (0 mg/kg) y Crofelemer en niveles de dosis de aproximadamente 60, 200 y 600 mg/kg de acuerdo con un diseño cuadrado Latino modificado, con una dosificación de animal/sexo/tratamiento cada semana después de por lo menos un periodo de lavado entre las administraciones, hasta que cada animal recibió todos los tratamientos. El artículo control y el Crofelemer se administraron a todos los animales oralmente mediante cápsula de gelatina.

Los animales fueron previa y quirúrgicamente equipados con radio transmisores para la medición de temperatura corporal, presión sanguínea, frecuencia cardíaca y electrocardiograma (ECG). La temperatura corporal, presiones sanguíneas arteriales sistólica, diastólica, y medias, frecuencia cardíaca y parámetros de ECG (duración QRS y los intervalos de RR, PR y QT) fueron monitoreados continuamente por lo menos 2 horas antes de la dosificación hasta por lo menos 20 horas post-dosis. Nueve días antes de la primera administración, se monitorearon continuamente a animales no tratados para criterios de valoración cardiovasculares durante por lo menos 22 horas. Estos datos se utilizaron en

el cálculo del intervalo QT corregido en todo el estudio.

Las observaciones para morbilidad, mortalidad, daño y biodisponibilidad de alimento y agua se condujeron por lo menos dos veces por día para todos los animales. Las observaciones clínicas se condujeron antes de la dosificación y después del final del periodo de monitoreo cardiovascular. Los pesos corporales se midieron y registraron en el día antes de cada administración. Al final del estudio, los animales fueron transferidos a la colonia del bioterio.

El Crofelemer administrado oralmente a perros machos en dosis de 60, 200 y 600 mg/kg no produjo mortalidad ni efectos en el ECG durante el curso del estudio. Después de las dosis de 200 y 600 mg/kg el artículo de prueba produjo observaciones clínicas de heces rojas, negras o cafés; heces suaves, acuosas y/o mucosas; y/o material negro o café debajo de la jaula (materia fecal). Por lo tanto, con respecto a todos los parámetros fisiológicos evaluados como una parte de este estudio cardiovascular, se ha establecido un nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de 600 mg/kg.

Ejemplo 6: Efectos de Crofelemer Sobre la Corriente Herg K⁺ en Células Hek-293

El canal de hERG se expresó establemente en un subclón (HEK-293/hERG) de la línea celular HEK-293. El efecto del Crofelemer se midió en la amplitud máxima de corriente de cola. Este parámetro se determinó a partir de seguimientos de corriente obtenidos a partir de células HEK-293/hERG con voltaje asegurado, utilizando técnicas de perforación de membranas en la configuración celular completa.

El Crofelemer se probó en 5 concentraciones para el primer

conjunto de experimentos: 0.001 μM , 0.01 μM , 0.1 μM , 1.0 μM y 10.0 μM y 6 concentraciones para el segundo conjunto de experimentos: 0.1 μM , 0.3 μM , 1 μM , 3 μM , 10 μM y 30 μM . El artículo de control positivo se probó en 10 μM . El artículo de control negativo fue agua desionizada.

El Crofelemer inhibió la corriente de cola hERG en una manera dependiente de dosis. Los valores IC50 estimados fueron 1.79 μM para el primer conjunto de experimentos y 1.75 μM para el segundo conjunto de experimentos. La Cisaprida (control positivo, 10 μM) inhibió la corriente de cola hERG por un promedio de 99.67% y 100.47% para el primero y segundo conjuntos de experimentos respectivamente, lo cual es consistente con su acción farmacológica conocida.

Ejemplo 7: Efectos de Alimento en el PK de Crofelemer 500 mg

Un total de 28 sujetos fueron enlistados en este estudio. Los sujetos fueron elegidos al azar en el Día 1 en una proporción de 1:1 al Grupo 1 (ayunaron luego comieron) o Grupo 2 (comieron luego ayunaron). La elección al azar se estratificó por sexo. Cada sujetó recibió una sola dosis de crofelemer de 500 mg (administrado oralmente como tabletas de 2 x 250 mg) con una comida alta en grasa (crofelemer en alimento) y después del ayuno (crofelemer en ayuno). Los periodos de estudio de ayuno/alimento se separaron durante 7 días. La secuencia de dosificación de ayuno/alimento o alimento/ayuno en los Días 1 y 8 se determinó mediante elección aleatoria en el Día 1.

Las muestras sanguíneas para análisis PK del crofelemer se recolectaron pre-dosis y hasta 48 horas post-dosis después de ambas administraciones de tratamiento de una sola dosis en

ayuno y con alimentos.

Durante el periodo de estudio de efecto alimenticio, los sujetos que ayunaron durante la noche (sin alimento durante aproximadamente 9.5 horas) antes de la administración de un desayuno alto en grasa (crofelemer con alimentos) o que ayunaron durante la noche por 10 horas antes de la administración de la única dosis del fármaco en estudio (crofelemer en ayuno).

Las evaluaciones del régimen de tratamiento en la biodisponibilidad relativa de crofelemer se basaron en comparaciones de concentraciones de plasma de crofelemer a través de cada fase de estudio. Se extrajeron muestras de sangre entera en los siguientes periodos (se registraron tiempos reales de toma de sangre en la fuente/eCRF): Días 1 y 8: pre-dosis (aproximadamente 1 hora antes de la dosificación), y en 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 42 y 48 horas post-dosis.

Un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) se destinó para realizarse utilizando todos los sujetos quienes tuvieron concentraciones de ECG y plasma complementadas para crofelemer. No se realizó el análisis de farmacocinética-farmacodinámica PK/PD debido a los datos insuficientes de PK farmacocinética.

Este análisis se diseñó también para evaluar la relación entre la concentración de crofelemer y QTcF. Sin embargo, se encontró que sólo 3 muestras tienen concentraciones de LLOQ por arriba de 50 ng/ml de manera que la relación de concentración de crofelemer a QTcF no pudo evaluarse.

El cambio corregido de línea base promedio en la frecuencia cardiaca mostró una reducción en la frecuencia cardiaca de

1.1 bpm y -1.0 bpm para crofelemer en ayuno y con alimentos, respectivamente, en 4 horas. El cambio corregido de línea base promedio en la frecuencia cardiaca mostró un incremento en la frecuencia cardiaca de 3.5 bpm y 1.6 bpm para crofelemer en ayuno y con alimentos, respectivamente, en 12 horas. Los cambios de frecuencia cardiaca no fueron de importancia clínica. No hubo valores extremos taquicárdicos o bradicárdicos en crofelemer en ayuno o con alimentos.

Ejemplo 8: Eficacia y Seguridad de Crofelemer para el Tratamiento de Diarrea Asociada con VIH

Se condujo este estudio para determinar si el tratamiento con Crofelemer 125 mg, 250 mg y 500 mg oralmente (p.o.) dos veces por día mejora la frecuencia, consistencia y urgencia de movimientos intestinales en sujetos con diarrea asociada con VIH en comparación con placebo. Sujetos masculinos o femeninos en edad $\geq$ 18 años, con infección por VIH-1 confirmados mediante pruebas serológicas estándares y/o carga viral e antecedentes de diarrea de por lo menos 1 mes de duración.

El estudio fue un estudio multicéntrico, controlado por placebo de un grupo paralelo de doble ciego, elegido al azar. El estudio se hizo en dos etapas. Ambas etapas consistieron de una fase de selección de placebo, de ciego sencillo de 10 + 4 días; seguida por elección al azar y una fase de tratamiento controlada por placebo, de doble ciego de 31 días; y concluyó con una fase de extensión libre de placebo de 20 semanas. En la Etapa 1 (etapa de selección de dosis), la fase de doble ciego tuvo cuatro ramas: tres dosis de crofelemer (125 mg b.i.d., 250 mg b.i.d., y 500 mg b.i.d.) y

placebo b.i.d. La oportunidad para recibir crofelemer o placebo fue 3:1 (proporción 1:1:1:1). Los sujetos con crofelemer que volvieron a la fase de extensión siguieron con su misma dosis, o si estaban con placebo se volvieron a elegir al azar en una de las tres dosis antes mencionadas. Después que la Etapa I se completó se condujo un análisis provisional y la dosis de crofelemer que parece trabajar mejor, ser más segura y/o mejor tolerada que las otras, se seleccionó para utilizarse exclusivamente en la Etapa II. La Etapa II tendrá sólo dos ramas en la fase de tratamiento controlada por placebo, de doble ciego: la dosis seleccionada del crofelemer (crofelemer 125 mg) y placebo. Las oportunidades para recibir crofelemer o placebo serán 1:1. Todos los sujetos que volvieron a la fase de extensión libre de placebo de 20 semanas en la Etapa II se les asignó la dosis previamente seleccionada de crofelemer. Durante ambas Etapas I y Etapa II, los sujetos participaron primero en una fase de selección de placebo de ciego sencillo durando 10+4 días durante cuyo tiempo se midió la frecuencia, consistencia y urgencia del movimiento intestinal. La terapia antiretroviral y la terapia para condiciones asociadas (incluyendo antibióticos profilácticos para *Pneumocystis carinii* (PCP) o infección debe haber permanecido en un nivel constante a partir de cuatro semanas antes de la selección a través de la fase de tratamiento controlada con placebo. Cualesquier cambios en la terapia antiretroviral durante cualquier punto en este estudio deben reportarse al sitio y documentarse en el cuaderno de registro de datos del sujeto. Los análisis de eficacia clave se basaron en los datos a partir del periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas de

la fase de tratamiento controlada con placebo. El análisis del criterio de valoración primario se basó en la población con Intención de Tratar (ITT) y comparará la proporción de encuestados en el grupo placebo a la proporción de encuestados en el grupo de crofelemer de 125 mg. El criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta clínica, definida como dos o menos movimientos intestinales acuosos por semana, durante por lo menos dos de las cuatro semanas del periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas en la población con ITT. Las variables de eficacia secundaria durante el periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas en la población con ITT fueron:

El número de movimientos intestinales por día

El número de movimientos intestinales acuosos por día;

El grado de dolor o molestia abdominal diariamente;

El grado de consistencia diaria de heces;

El número de días por semanas en que los sujetos experimentaron urgencia;

El número de días por semana en que los sujetos experimentaron incontinencia fecal; y

La proporción de sujetos que experimentan una visita no programada por un empeoramiento significativo o intensificación clínicamente significativa de diarrea durante el periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas.

Este estudio consistió de una etapa de selección de dosis, un periodo de análisis provisional, y una etapa de evaluación de dosis.

Etapa I: Etapa de selección de dosis

Los sujetos fueron elegidos al azar 1:1:1:1, aproximadamente

50 sujetos por grupo de tratamiento: crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d.; crofelemer de 250 mg p.o. b.i.d.; crofelemer de 500 mg p.o. b.i.d.; y placebo p.o. b.i.d.

El crofelemer de 125 mg, 250 mg y 500 mg, o placebo complementado, se administró oralmente como una combinación de tabletas dos veces por día con fluidos por lo menos media hora antes de los alimentos en la mañana y en la noche.

La fase de tratamiento controlada por placebo, de doble ciego consistió de un periodo de pre-inclusión (Días -3 a -1) seguido por un periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas (Días 1 a 28). El periodo de pre-inclusión aseguró que los efectos de medicación del estudio se establecieran antes que el periodo de evaluación de eficacia de 4 semanas comenzara.

Los sujetos quienes completaron la fase de tratamiento controlada por placebo extendieron una fase de extensión libre de placebo de 20 semanas. Los sujetos en los grupos de Crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d., Crofelemer de 250 mg p.o. b.i.d. o Crofelemer de 500 mg b.i.d. continuaron recibiendo estas terapias en todas las fases de tratamiento libres de placebo; los sujetos quienes recibieron placebo se volvieron a elegir al azar para recibir ya sea Crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d., Crofelemer de 250 mg p.o. b.i.d. o de 500 mg p.o. b.i.d. (1:1:1). No hubo riesgo de placebo durante la fase de extensión de 20 semanas, y se les permitió a los sujetos el uso ad libitum (prn) de ADM.

La Etapa I finalizó cuando aproximadamente 50 sujetos fueron elegidos al azar en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento. La participación se detuvo en aproximadamente 50 sujetos por grupo de tratamiento hasta que el análisis provisional y la decisión para la Etapa II se completaron.

Análisis Provisional

Se realizó un análisis provisional cuando se eligieron al azar aproximadamente 50 sujetos (totales reales en las Tablas, que siguen) en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento y completaron el periodo de tratamiento controlado con placebo o terminaron el estudio (en ningún caso se incluyó la llamada telefónica post-dosificación de 14 días para evaluación de eventos adversos). Con base en una evaluación de eficacia y seguridad, se seleccionó a los sujetos para continuar una de las dosis de crofelemer junto con placebo en la Etapa II.

Etapa II. Etapa de evaluación de dosis.

Una vez que se completó el análisis provisional, la participación se resumió. Se seleccionó a los sujetos para criterios de inclusión para elección al azar con base en los criterios en la Etapa I. Los sujetos quienes participan en la fase de tratamiento controlada por placebo, de doble ciego en la Etapa II fueron elegidos al azar en uno de los dos grupos de tratamiento: crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d. o placebo p.o. b.i.d.

Se administró crofelemer de 125 mg, 250 mg y 500 mg, o placebo complementado, se administró oralmente una combinación de tableta dos veces por día con fluidos por lo menos media hora antes de los alimentos en la mañana y la noche.

Un objetivo de la etapa de evaluación de dosis fue determinar la proporción de sujetos VIH positivos que experimentan alivio de diarrea con crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d., en

comparación con placebo p.o. b.i.d., durante la fase de tratamiento controlada con placebo. Otros objetivos fueron evaluar los efectos del crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d. contra placebo en:

- i. Número de movimientos intestinales por día (frecuencia)
- ii. Número de movimientos intestinales acuosos por día
- iii. Frecuencia de síntomas (urgencia, incontinencia fecal)
- iv. Severidad de síntomas (dolor o molestia abdominal); y
- v. Grado diario de consistencia de heces.

La proporción de elección al azar para crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d. o placebo p.o. b.i.d. fue 1:1. Los sujetos quienes completaron la fase de tratamiento de doble ciego participaron en la fase de extensión libre de placebo, de 20 semanas y recibieron crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d. Los sujetos quienes participaron en la Etapa I, y quienes recibieron ya sea crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d., 250 mg p.o. b.i.d. o 500 mg p.o. b.i.d., continuaron con su dosis previamente asignada. Sin embargo, los sujetos fueron reasignados a crofelemer de 125 mg p.o. b.i.d. si, en la opinión del investigador, la respuesta a, o tolerancia a su dosis actual fue inadecuada. El tratamiento permaneció oculto durante este periodo de tratamiento, incluyendo la posibilidad de que los sujetos fueran sustituidos con la misma dosis que habían tomado inicialmente.

Todos los procedimientos del estudio realizados en la Etapa I fueron de otra manera idénticos a la Etapa II.

Los sujetos elegidos al azar durante las Etapas I y II fueron combinados e incluidos en los cálculos de tamaño de muestra y análisis de eficacia y seguridad.

Se utilizaron los siguientes criterios para recopilación de

datos para evaluar la eficacia del crofelemer en diarrea asociada con VIH.

Definiciones Diarias del Estudio (IVRS)

La diarrea incluye, movimientos intestinales sueltos o acuosos frecuentes. El movimiento intestinal se define como un viaje al baño con evacuación de heces; número de movimientos intestinales significa número de viajes al baño con evacuación de heces.

- El movimiento intestinal acuoso se define como heces que pueden verterse;
- El movimiento intestinal suelto se define como goteo suave sin forma o con forma;
- El movimiento intestinal formado se define como heces similares a salchicha suave;
- El movimiento intestinal difícil se define como heces similares a salchicha dura o grumosa; y
- El movimiento intestinal muy difícil se define como masas o nueces duras que son difíciles de evacuar.

La urgencia se define como tener prisa de ir al baño durante un movimiento intestinal. La incontinencia fecal se define como heces que se escapan o que se expulsan en periodos indeseados (dos cucharitas o más de heces).

El dolor o molestia abdominal se define como dolor, calambres o distensión abdominal que es incómodo y/o interrumpe las actividades normales.

Muestras de heces

Se analizó cada muestra recolectada como sigue:

Visita 0

- Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de O&P;
- Antígeno específico de giardia mediante EIA;
- Tinción rápida con ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora*;
- Lactoferrina (cualitativa); y
- Sangre oculta.

Visita 3

- Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de O&P;
- Antígeno específico de Giardia mediante EIA; y
- Tinción rápida de ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora*.

Visitas 4, 5, 6, 7 y 8

- Toxina de *Clostridium difficile*;
- Patógenos entéricos, examen de O&P
- Antígeno específico de giardia mediante EIA
- Tinción rápida de ácido modificado para *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora*

Análisis de la variable de eficacia primaria

El criterio de valoración de eficacia primaria es una respuesta clínica; los sujetos encuestados se clasificaron si reportaron dos o menos movimientos intestinales acuosos por semana, durante al menos dos de las cuatro semanas del período evaluación de eficacia de la fase de tratamiento controlada con placebo.

Análisis de variables de eficacia secundarios

Para cada sujeto, se calculará una línea base promedio, un

promedio para las Semanas 1 a 4, y un cambio a partir de la línea base para las siguientes variables:

- Número de movimientos intestinales por día;
- Número de movimientos intestinales acuosos por día;
- Grado de dolor o molestia abdominal diariamente;
- Grado de consistencia diaria de heces;
- El número de días por semana en que los sujetos experimentaron urgencia; y
- El número de días por semana en que los sujetos experimentaron incontinencia fecal.

Cada una de las variables continuas secundarias será analizada como cambio de porcentaje a partir de la línea base.

Se evaluaron los grados de dolor o malestar abdominal diariamente como sigue: ninguno=0, suave=1, moderado=2, severo=3, es decir entre mayor el grado peor el dolor o molestia. Las consistencias de las heces asignarán grados como sigue: 1=muy duras, 2=duras, 3=formadas, 4=sueltas, 5=acuosas para cada movimiento intestinal.

El grado de consistencia de heces se calculó a partir del promedio de estos grados cada día.

La Tabla 1 posterior muestra las características de línea base para la fase de tratamiento controlado con placebo, incluyendo la causa diagnosticada de diarrea, el conteo de células CD4 y la categoría de células CD4. Esta tabla muestra que los sujetos en cada grupo fueron similares.

Tabla 1: Características de línea base en la Fase de Tratamiento Controlada con Placebo

Características de Enfermedad de Línea Base	Placebo (N = 138)	Crofelmer 125 mg * (N = 138)	Crofelmer 250 mg (N = 54)	Crofelmer 500 mg (N = 47)	Todos los Crofelmer (N =239)
Causa de diarrea					
Terapia antiretroviral	104 (75.4%)	104 (75.4%)	37 (68.5%)	30 (63.8%)	171 (71.5%)
Infección de intestino por VIH	33 (23.9%)	32 (23.2%)	15 (27.8%)	15 (31.9%)	62 (25.9%)
Otros	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (3.7%)	2 (4.3%)	6 (2.5%)
Conteo celular CD4					
n	138	137	54	46	237
Promedio	530.5	497.8	425.2	481.7	478.1
SD	244.79	230.88	226.13	275.18	239.81
Media	518.5	479.0	374.0	421.5	429.0
Min	76	111	100	149	100
Max	1298	1183	1095	1734	1734
Categoría celular CD4					
<404	39 (28.3%)	55 (39.9%)	29 (53.7%)	21 (44.7%)	105 (3.9%)
>=404	99 (71.7%)	32 (59.4%)	25 (46.3%)	25 (53.2%)	132 (55.2%)

[1] La línea base fue el promedio de datos diarios a partir de los 7 días antes del primer día de dosis del fármaco de estudio elegido al azar.
[2] La línea base fue el promedio de grados de consistencia de heces diariamente a partir de los 7 días antes del primer día de dosis de fármaco del estudio elegido al azar. El grado de consistencia diaria = (1*# de heces muy duras + 2*# heces de heces duras + 3*# de heces formadas + 4*# de heces sueltas + 5*# de heces acuosas)/(# de heces totales).
[3] La línea base fue el promedio de grados diarios a partir de los 7 días antes del primer día de dosis del fármaco de estudio elegido al azar, ninguno=0, suave=1, moderado=2, severo=3.
[4] Línea base=7*A/B, A=# de días con evento durante los 7 días antes del primer día de dosis del fármaco de estudio elegido al azar, B=# de días con evaluaciones omitidas.

La Tabla 2 posterior muestra características de línea base, adicionales de la fase de tratamiento controlado con placebo, incluyendo el uso de antibióticos durante el estudio.

Tabla 2: Características de Línea Base de la Fase de Tratamiento Controlada por Placebo

Características de Enfermedad de Línea Base	Placebo (N = 138)	Crofelmer 125 mg* (N = 138)	Crofelmer 250 mg (N = 54)	Crofelmer 500 mg (N = 47)	Todos los Crofelmer (N =239)
---	-------------------	-----------------------------	---------------------------	---------------------------	------------------------------

Uso de un nuevo régimen de antibióticos durante la fase de tratamiento controlado por placebo					
Sí No					
Sí	14 (10.1%)	9 (6.5%)	2 (3.7%)	1 (2.1%)	12 (5.0%)
No	124 (89.9%)	129 (92.5%)	52 (96.3%)	46 (97.9%)	227 (95.0%)

Las Tablas 3 y 3a posteriores muestran el porcentaje de sujetos con respuesta clínica, por ejemplo, avance de diarrea

acuosa, en la fase de tratamiento controlado por placebo, y el cambio en respuesta a partir de la línea base como una función de tiempo, respectivamente. Como puede observarse a partir de la Tabla 3, todos los tres grupos de tratamiento a partir de la Etapa I fueron estadísticamente significativos para el tratamiento de diarrea acuosa, así como en el grupo combinado de sujetos dosificados con 125 mg en ambas etapas. La Tabla 3a establece datos que indican que, independientemente del grupo de tratamiento, el criterio de valoración primario (Respuesta Clínica) demostró sensibilidad correlacionándose consistentemente con otras evaluaciones diarias recolectadas en el estudio para cambios en grado de síntomas. Los encuestados, es decir sujetos con ≤ 2 heces acuosas por semana, tuvieron avances significativamente mayores en los grados de severidad de síntomas diariamente que los no encuestados en cada semana durante el curso del estudio.

8

Tabla 3: Criterio de Valoración de Eficacia Primaria: Porcentaje de Sujetos con Respuesta Clínica en la Fase de Tratamiento Controlado con Placebo

	Placebo (N = 138)	Crofelmer 125 mg* (N = 136)	Crofelmer 250 mg (N = 54)	Crofelmer 500 mg (N = 46)
Etapa I				
Encuestado – n/Ni (%)	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)
Diferencia de Tratamiento (contra Placebo)		18.5%	7.3%	17.6%
97.5% CI de 1-Lado [1]		(6.0%, ⁰⁰)	(-1.7%, ⁰⁰)	(5.3%, ⁰⁰)
Valor P de 1-Lado (contra Placebo) [1]		0.0019	0.0563	0.0024
Combinado				
Encuestado – n/Ni (%)	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
Diferencia de Tratamiento (contra Placebo)		9.6%		
97.5% CI de 1-Lado [1]		(1.2%, ⁰⁰)		
Valor P de 1-Lado (contra Placebo) [1]		0.0096		

Tabla 3a Sensibilidad del Criterio de Valoración Primario (Respuesta Clínica)

Semana Pregunta Diaria	Respuesta Clínica ^a : Encuestado Semanal	Respuesta Clínica ^a : Semanalmente sin Encuestado	Diferencia	Valor-p
	Cambio Promedio a partir de la Línea Base (± SD)	Cambio Promedio a partir de la Línea Base (± SD)	Encuestado – No Encuestado	
Semana 1				
Heces Acuosas Diariamente	-1.75 (0.901)	-0.51 (1.296)	-1.24	< 0.0001
Consistencia Diaria de Heces ^b	-1.08 (0.589)	-0.19 (0.381)	-0.90	< 0.0001
Dolor Abdominal Diariamente ^c	-0.41 (0.651)	-0.11 (0.493)	-0.30	0.0217
Urgencia ^d	-2.97 (2.299)	-0.75 (1.908)	-2.22	< 0.0001
Inconsistencia Fecal ^e	-1.48 (2.007)	-0.43 (1.867)	-1.06	0.0144
Frecuencia Diaria de Heces	-1.13 (1.299)	-0.31 (1.810)	-0.83	< 0.0001
Semana 2				
Heces Acuosas Diariamente	-2.03 (1.184)	-0.53 (1.392)	-1.50	< 0.0001
Consistencia Diaria de Heces ^b	-1.14 (0.672)	-0.17 (0.379)	-0.97	< 0.0001
Dolor Abdominal Diariamente ^c	-0.61 (0.701)	-0.12 (0.494)	-0.49	< 0.0001
Urgencia ^d	-2.79 (2.418)	-0.79 (2.014)	-2.00	< 0.0001
Inconsistencia Fecal ^e	-1.71 (2.071)	-0.44 (1.982)	-1.27	< 0.0001
Frecuencia Diaria de Heces	-1.18 (1.331)	-0.34 (1.851)	-0.83	< 0.0001
Semana 3				
Heces Acuosas Diariamente	-2.00 (1.280)	-0.65 (1.408)	-1.35	< 0.0001
Consistencia Diaria de Heces ^b	-1.20 (0.734)	-0.22 (0.382)	-0.98	< 0.0001
Dolor Abdominal Diariamente ^c	-0.51 (0.668)	-0.17 (0.517)	-0.34	0.0016
Urgencia ^d	-3.41 (2.215)	-0.98 (2.253)	-2.43	< 0.0001
Inconsistencia Fecal ^e	-1.65 (2.228)	-0.64 (2.121)	-1.01	0.0015
Frecuencia Diaria de Heces	-1.20 (1.314)	-0.41 (1.992)	-0.79	< 0.0001
Semana 4				
Heces Acuosas Diariamente	-1.89 (1.058)	-0.68 (1.430)	-1.21	< 0.0001
Consistencia Diaria de Heces ^b	-1.07 (0.645)	-0.24 (0.410)	-0.83	< 0.0001
Dolor Abdominal Diariamente ^c	-0.48 (0.658)	-0.19 (0.533)	-0.28	0.0058
Urgencia ^d	-3.11 (2.411)	-0.99 (2.166)	-2.12	< 0.0001
Inconsistencia Fecal ^e	-1.75 (2.140)	-0.57 (2.085)	-1.18	< 0.0001
Frecuencia Diaria de Heces	-1.07 (1.086)	-0.43 (2.039)	-0.64	< 0.0001

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

^b La respuesta de consistencia de heces se definió como < 4 grado de consistencia de heces diariamente durante una semana dada.

^c Grado de dolor abdominal y molestia: 0=ninguno, 1=suave, 2=moderado, y 3=severo.

^d Número de días por semana con urgencia = $7 \times A/B$, en donde A = # de días con urgencia en la semana, y B = # de días con evaluaciones en la semana.

^e Número de días por semana con incontinencia fecal = $7 \times A/B$, en donde A = # de días con incontinencia fecal en la semana, y B = # de días con evaluaciones en la semana.

^f Se obtuvieron valores-P a partir de una prueba de suma de rangos Wilcoxon para comparación de grupos de encuestados contra no encuestados.

La Tabla 4 posterior muestra el número de semanas de respuesta clínica de sujetos en el estudio. Como se muestra posteriormente, los sujetos dosificados con 500 mg BID tuvieron más semanas de respuesta al tratamiento.

Tabla 4: Número de Semanas con Respuesta Clínica en la Fase de Tratamiento Controlado por Placebo

**Número de Semanas Encuestado	Placebo (N = 138)	Crofelmer 125 mg* (N = 136)	Crofelmer 250 mg (N = 54)	Crofelmer 500 mg (N = 46)
Etapa I				
Número de Sujetos	N = 50	N = 44	N = 54	N = 46
0 semana	43 (86.0%)	32 (72.7%)	41 (75.9%)	25 (60.9%)
1 semana	6 (12.0%)	2 (4.5%)	8 (14.8%)	9 (19.6%)
2 semanas		2 (4.5%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
3 semanas		4 (9.1%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
4 semanas	1 (2.0%)	3 (6.8%)	1 (1.9%)	1 (2.2%)
Crofelemer contra Placebo [1]				
Proporción de Probabilidad		2.41	2.02	4.21
95% de CI		(0.84, 6.87)	(0.74, 5.56)	(1.56, 11.33)
Valor-p		0.1011	0.1727	0.0045

La Tabla 5 posterior muestra sujetos con respuesta clínica por mes. Como puede observarse a partir de la Tabla, los sujetos encuestados y el índice de respuestas incrementan la duración a la que se le administró crofelemer a un sujeto.

Tabla 5: Sujetos con Respuesta Clínica Mensualmente, por Mes en la Fase de Extensión Libre de Placebo

Encuestados en Fase de Extensión libre de Placebo	Crofelmer 125 mg* (N = 219) n (%)	Crofelmer 250 mg (N = 68) n (%)	Crofelmer 500 mg (N = 50) n (%)	Todos los Crofelmer (N = 337) n (%)
Mes 1	87/218 (39.9%)	19/68 (27.9%)	14/50 (28.0%)	120/336 (35.7%)
Mes 2	99/208 (47.6%)	31/60 (51.7%)	19/48 (39.6%)	149/316 (47.2%)
Mes 3	111/198 (56.1%)	30/58 (51.7%)	17/47 (36.2%)	158/303 (52.1%)
Mes 4	99/178 (55.6%)	27/54 (50.0%)	20/44 (45.5%)	146/276 (52.9%)
Mes 5	90/155 (58.1%)	30/53 (56.6%)	17/42 (40.5%)	137/250 (54.8%)

La Tabla 6 posterior muestra el porcentaje de sujetos con respuesta al crofelemer en consistencia de heces. Como puede observarse a partir de la Tabla 6, los sujetos administrados con 500 mg y 250 mg BID respondieron mejor que los que lo hicieron con 125 mg BID o 250 mg BID.

Tabla 6: Porcentaje de Sujetos con Respuesta en Consistencia de Heces en la Fase de Tratamiento Controlado por Placebo

	Placebo (N = 138)	Crofelmer 125 mg* (N = 136)	Crofelmer 250 mg (N = 54)	Crofelmer 500 mg (N = 46)
Etapa I				
Encuestado – n/Ni (%)	11/50 (22.0%)	14/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)
Diferencia de Tratamiento (contra Placebo)		9.8%	15.0%	28.0%
97.5% CI de 1-Lado [1]		(-8.1%, ⁰⁰)	(-2.6%, ⁰⁰)	(-8.8%, ⁰⁰)
Valor P de 1-Lado (contra Placebo) [1]		0.1412	0.0470	0.0021
Combinado				
Encuestado – n/Ni (%)	49/186 (35.5%)	53/136 (39.0%)		
Diferencia de Tratamiento (contra Placebo)		3.5%		
97.5% CI de 1-Lado [1]		[-5.0%, ⁰⁰)		
Valor P de 1-Lado (contra Placebo) [1]		0.1428		

La Tabla 7 posterior demuestra el número de meses de respuesta clínica por sujetos con crofelemer en el estudio. La Tabla 7 muestra nuevamente que entre más prolongado el tratamiento, mejor la respuesta al tratamiento.

Tabla 7: Número de Meses con Respuesta Clínica en la Fase de Extensión Libre de Placebo

Número de Semanas Encuestadas	Crofelmer 125 mg* (N = 219)	Crofelmer 250 mg (N = 66)	Crofelmer 500 mg (N = 50)
0 mes	69 (31.5%)	25 (36.8%)	25 (50.0%)
1 mes	31 (14.2%)	6 (8.8%)	4 (8.0%)
2 meses	19 (8.7%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)
3 meses	29 (13.2%)	7 (10.3%)	3 (6.0%)
4 meses	25 (11.4%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)
5 meses	46 (21.0%)	10 (14.7%)	10 (20.0%)

La Tabla 8 posterior demuestra el porcentaje de sujetos caucásicos e hispanos y todas las otras razas con respuesta clínica. Esta tabla muestra que las poblaciones caucásicas e hispanas que reciben crofelemer respondieron bien al tratamiento.

Tabla 8: Porcentaje de Sujetos con Respuesta Clínica por Raza en la Fase de Tratamiento Controlado con Placebo

Raza: Blanca/Hispana	Placebo (N = 83)	Crofelmer 125 mg* (N = 84)	Crofelmer 250 mg (N = 44)	Crofelmer 500 mg (N = 38)
Etapa I				
Encuestado – n/Ni (%)	0/36 (0.0%)	7/31 (22.6%)	3/44 (6.8%)	8/38 (21.1%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		22.6%	6.5%	21.1%
[95% CI]		[7.9%, 37.3%]	[-0.6%, 14.3%]	[8.14%, 34.0%]
Valor-P contra Placebo [1]		0.0030	0.2481	0.0053
Combinado				
Encuestado – n/Ni (%)	6/83 (7.2%)	19/84 (22.6%)		
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		15.4%		
[95% CI]		[4.9%, 25.9%]		
Valor-P (contra Placebo) [1]		0.0083		

Raza: Otra	Placebo (N = 55)	Crofelmer 125 mg* (N = 52)	Crofelmer 250 mg (N = 10)	Crofelmer 500 mg (N = 8)
Etapa I				
Encuestado - n/Ni (%)	1/14 (7.1%)	2/13 (15.4%)	2/10 (20.0%)	1/8 (12.5%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo [95% CI]		8.2% [-15.6%, 32.0%]	12.9% [-15.4%, 41.1%]	5.4% [-21.2%, 32.0%]
Valor-P contra Placebo [1]		0.5956	0.5504	1.0000
Combinado				
Encuestado - n/Ni (%)	5/55 (9.1%)	5/52 (9.6%)		
Diferencia de Tratamiento contra Placebo [95% CI]		0.5% [-10.5%, 11.6%]		
Valor-P (contra Placebo [1])		1.0000		

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

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

En otro estudio, 400 sujetos con diarrea asociada con VIH crónica se trataron con crofelemer o placebo durante 7 días en un ámbito hospitalario. El Crofelemer se proporcionó en dosis de 250 mg y 500 mg en tabletas recubiertas entéricas o 500 mg en pelas recubiertas entéricas cuatro veces por día, en comparación con placebo combinado. Los sujetos quienes respondieron al tratamiento continuaron en una fase de paciente externo oculto durante tres semanas. La diferencia en el peso reducido de heces entre los sujetos que reciben crofelemer y los sujetos que reciben placebo no fue estadísticamente significativa por el análisis de eficacia primaria.

Sin embargo, el nuevo análisis de estos datos reveló que aproximadamente 50% de la población de estudio no tuvo

diarrea acuosa en al entrar al estudio. La evaluación de la población con diarrea acuosa y urgencia en la línea base reveló una mejora estadísticamente significativa en frecuencia y peso de heces ($p < 0.05$) con el tratamiento. Los cambios en las heces anormales (acuosa y suelta) fueron incluso mayores, con avances significativos ($p < 0.015$) en peso de heces anormales y la frecuencia observada en el Día 7. Aproximadamente 3 días fueron necesarios para estabilizar los efectos anti-diarrea de crofelemer.

La Tabla 9 posterior muestra datos de apoyo adicionales que muestran que crofelemer de 125 mg, 250 mg y 500 mg fue eficaz para tratar diarrea asociada con VIH.

Tabla 9. Criterio de Valoración de Eficacia Primaria**Porcentaje de Sujetos con Respuesta Clínica***

	Placebo (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer de 500 mg (N=46)
Etapa 1				
Encuestado	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)
Diferencia de Tratamiento		18.50%	7.30%	17.60%
Etapa 2				
Encuestado	10/88 (11.4%)	15/92 (16.3%)		
Diferencia de Tratamiento		4.90%		
Combinado				
Encuestado	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
Diferencia de Tratamiento		9.60%		
97.5% CI de 1-Lado		[1.2%, ∞)		
Valor-P de 1-Lado (contra Placebo)		0.0096		

* ≤ 2 BM/wk acuoso durante ≥ 2 de 4 semanas de las 4 semanas del periodo controlado por placebo

La Tabla 10 posterior muestra que clofelemer es particularmente eficaz para tratar a hombres con diarrea asociada con VIH. El análisis del subgrupo adicional se muestra en la Figura 1. El criterio de evaluación primario se analizó en subgrupos definidos mediante demografía y características de línea base para evaluar la consistencia del efecto de tratamiento. La Figura 1 proporciona un resumen de cada uno de estos análisis del subgrupo, mostrando la diferencia de tratamiento en porcentaje de encuestados (crofelemer de 125 mg BID contra placebo) con intervalos de confianza asociados y valores-p. Como se muestra en la figura, se observó la eficacia consistente a través de los subgrupos; un porcentaje más elevado de sujetos tratados con crofelemer de 125 mg BID experimentó una respuesta clínica en comparación con placebo en todos los subgrupos analizados.

Tabla 10. Efectos a Través de Características Demográficas y de Línea Base - Género*

Género: Hombre	Placebo (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)
Encuestado – n/Ni (%)	9/116 (7.8%)	22/115 (19.1%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		11.40%
[95% CI]		[2.7%, 20.1%]
Valor-P contra Placebo		0.0124
Género: Mujer		
Encuestado: n/Ni (%)	2/22 (9.1%)	2/21 (9.5%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		0.40%
[95% CI]		[-16.9%, 17.8%]
Valor-P contra Placebo		1

*La respuesta clínica se definió como ≤ 2 heces acuosas por semana durante por lo menos 2 de las 4 semanas de evaluación de eficacia. Población con Intento de Tratar.

De acuerdo con un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un hombre VIH positivo, que comprenden: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer en un sujeto hombre en necesidad del mismo.

Posteriormente, la Tabla 11 muestra que el sujeto que toma inhibidores de proteasa respondió particularmente bien al tratamiento con crofelemer.

Tabla 11. Efectos a Través de las Características Demográficas y de Línea Base - Uso Anterior de los Inhibidores de Proteasa

	Placebo (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)
Uso de PI en la Selección – Sí:		
Encuestado – n/Ni (%)	6/97 (6.2%)	15/86 (17.4%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		11.30%
[95% CI]		[1.9%, 20.6%]
Valor-P contra Placebo		0.0204
Uso de PI en la Selección – No:		
Encuestado – n/Ni (%)	5/41 (12.2%)	9/50 (18.0%)
Diferencia de Tratamiento contra Placebo		5.80%
[95% CI]		[-8.8%, 20.4%]
Valor-P contra Placebo		0.5638

*La respuesta clínica se definió como ≤ 2 heces acuosas por semana durante por lo menos 2 de las 4 semanas de evaluación de eficacia. Población con Intento para Tratar.

De acuerdo con un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo que ha utilizado previamente inhibidores de proteasa, que comprenden: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto hombre en necesidad del mismo. Como se utiliza en la presente, "previamente utilizado" incluye, por ejemplo, sujetos quienes han utilizado inhibidores de proteasa (PI) antes de la terapia con crofelemer o combinando

con terapia de crofelemer, aunque el uso de PI comienza antes de la primera dosis de terapia de crofelemer.

Tabla 12. Criterios de Valoración de Eficacia Secundarios

Población con Intento para Tratar

BM Acuoso/día	• Sin diferencias de tratamiento entre 125 mg contra Pbo. • Etapa 1: numéricamente mayor en 500 mg contra Pbo (-0.91/día contra -0.62/día; p = 0.0713)
Grado de consistencia de heces	• Mejora significativa para 125 mg contra Pbo (-0.35 contra -0.25; p=0.0168)
Abd diario	• Sin diferencias de tratamiento entre 125 mg contra Pbo.
Dolor/molestia	• Etapa 1: 125 mg contra Pbo (-0.35 contra -0.13; p=0.0170)
Días/semana con urgencia	• Sin diferencias de tratamiento entre 125 contra Pbo.
Días/semana con incontinencia fecal	• Diferencias numéricas para 125 mg contra Pbo (-0.96 contra -0.55; p=0.0643)
BM/día	• Sin diferencias de tratamiento entre 125 mg contra Pbo.

La Figura 1 y la Tabla 13 muestran sujetos con respuesta clínica en la transición a la fase libre de placebo de la población de seguridad. PC = Fase controlada por Placebo y PF = Fase libre de Placebo. Estos datos muestran que los sujetos previamente con placebo tuvieron un incremento sostenido en la eficacia cuando pasaron a 125 mg de crofelemer. Estos datos también demuestran que la eficacia del crofelemer siguió creciendo con el uso.

Tabla 13. Sujetos con Transición de Respuesta Clínica a Fase Libre de Placebo, Población de Seguridad

Mes	Estadística ¹	Placebo (N=126)	Crofelemer 125 mg (N=99)	Crofelemer 250 mg (N=15)	Crofelemer 500 mg (N=12)
Mes 1	Encuestado – n/Ni (%)	11/126 (8.7%)	36/99 (36.4%)	3/15 (20.0%)	2/12 (16.7%)
	Proporción de Probabilidad (95% CI)		0.17 (0.09,0.32)		
	Valor-P (contra Placebo en PC)		<.0001		
Mes 2	Encuestado – n/Ni (%)		42/95 (44.2%)	8/15 (53.3%)	2/12 (16.7%)
	Proporción de Probabilidad (95% CI)		0.12 (0.06,0.24)		
	Valor-P (contra Placebo en PC)		<.0001		
Mes 3	Encuestado – n/Ni (%)		48/89 (53.9%)	5/14 (35.7%)	2/11 (18.2%)
	Proporción de Probabilidad (95% CI)		0.07 (0.03,0.15)		
	Valor-P (contra Placebo en PC)		<.0001		
Mes 4	Encuestado – n/Ni (%)		43/77 (55.8%)	5/13 (38.5%)	2/9 (22.2%)
	Proporción de Probabilidad (95% CI)		0.07 (0.03,0.15)		
	Valor-P (contra Placebo en PC)		<.0001		
Mes 5	Encuestado – n/Ni (%)		37/67 (55.2%)	6/13 (46.2%)	1/8 (12.5%)
	Proporción de Probabilidad (95% CI)		0.07 (0.03,0.16)		
	Valor-P (contra Placebo en PC)		<.0001		

¹La proporción de los encuestados y el valor p obtenido a partir de estimados paramétricos con efecto para el tratamiento y la región.

Tabla 14. Sujetos con Respuesta con Consistencia de Heces*

Población con Intento para Tratar

	Placebo (N=138)	Crofelemer 125 mg (N=136)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=46)
Etapa 1				
Encuestado	11/50 (22.0%)	13/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)
Diferencia de Tratamiento		9.80%	15.00%	28.00%
Etapa 2				
Encuestado	38/88 (43.2%)	39/92 (42.4%)		
Diferencia de Tratamiento		-0.80%		
Combinado				
Encuestado	49/138 (35.5%)	53/136 (39.0%)		
Diferencia de Tratamiento		3.50%		

*<4 grado de consistencia de heces por lo menos 2 de las 4 semanas de evaluación de eficacia.

La Figura 2 y la Tabla 14 muestran sujetos con respuesta con consistencia de heces en la transición a fase libre de placebo en la población de seguridad. PC = Fase controlada con Placebo y PF = Fase libre de Placebo. Estos datos muestran que los sujetos previamente con placebo tuvieron un incremento sostenido en la eficacia cuando pasaron de 125 mg de crofelemer. Estos datos también demuestran que la eficacia del crofelemer sigue creciendo con el uso.

Tabla 15. Sujetos con Hallazgos de ECG Anormales

Población de Seguridad

Característica, n (%)	Placebo (N=137)	Crofelemer 125 mg (N=130)	Crofelemer 250 mg (N=54)	Crofelemer 500 mg (N=42)	Todos los Crofelemer (N=226)
Hallazgo de ECG Anormal	35 (25.5%)	34 (26.2%)	18 (33.3%)	13 (31.0%)	65 (28.8%)
Post Línea Base ¹					
Intervalo QT (mseg)					
>450 con Línea base ≤450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)
>480 con Línea base ≤480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
>500 con Línea base ≤500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
Cambio a partir de la Línea base 30 – 60	9 (6.6%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)
Cambio a partir de la Línea base >60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
Corrección de Regresión Lineal de Intervalo QT (mseg)					
>450 con Línea base ≤450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)
>480 con Línea base ≤480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
>500 con Línea base ≤500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
Cambio a partir de la Línea base 30 – 60	7 (5.1%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)
Cambio a partir de la Línea base >60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
Corrección de Fridericias de Intervalo QT (mseg)					
>450 con Línea base ≤450	6 (4.4%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
>480 con Línea base ≤480	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)
>500 con Línea base ≤500	1 (0.7%)	0	0	0	0
Cambio a partir de la Línea base 30 – 60	3 (2.2%)	5 (3.8%)	2 (3.7%)	1 (2.4%)	8 (3.5%)
Cambio a partir de la Línea base >60	4 (2.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
Corrección de Bazett de Intervalo QT (mseg)					
>450 con Línea base ≤450	8 (5.8%)	4 (3.1%)	2 (3.7%)	0	6 (2.7%)
>480 con Línea base ≤480	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.3%)
>500 con Línea base ≤500	2 (1.5%)	0	0	0	0
Cambio a partir de la Línea base 30 – 60	7 (5.1%)	8 (6.2%)	3 (5.6%)	1 (2.4%)	12 (5.3%)
Cambio a partir de la Línea base >60	3 (2.2%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	2 (0.9%)

La Tabla 15 demuestra que el crofelemer es seguro para proporcionarse a sujetos y que no existen problemas de Intervalo QT asociado con el uso. Esto es sorprendente y ventajoso sobre otras moléculas utilizadas para tratar diarrea e IBS, las cuales se sabe se asocian con problemas de QT.

A partir de los datos y Figuras anteriores, se ha demostrado que la proporción de encuestadores clínicos fue significativamente más elevada en el grupo crofelemer de 125 mg en comparación con placebo ($p = 0.0096$; Datos

combinados). Los sujetos que cambiaron de placebo a crofelemer en la terminación de la fase controlada por placebo lograron índices de respuesta clínica de entre 36.4% y 55.8% para cada uno de los 5 meses de la fase libre de placebo ($p < 0.0001$; para datos recolectados antes del cierre). Los grados de consistencia de heces mejoraron significativamente en sujetos que reciben 125 mg de crofelemer en comparación con placebo ($p = 0.0168$; Datos combinados). Días por semana en que los sujetos experimentaron incontinencia fecal redujeron en sujetos que reciben 125 mg de crofelemer en comparación con placebo ($p = 0.0643$; Datos combinados). Se demuestra también que el crofelemer fue bien tolerado y se demostró un perfil de seguridad comparable con placebo y se han identificado diferencias clínicamente no importantes en evaluaciones de seguridad.

Tabla 16. Estudio de Variación de Dosis para el tratamiento de d-IBS: Todos los Sujetos Elegidos al Azar

Diseño:	P2, R, DB, PC, Estudio de Variación de	
Tratamiento:	Dosis para el tratamiento de d-IBS	
N:	125, 250, 500 mg de Crofelemer b.i.d. o	
Criterio de	Pbo durante 12 semanas	
Valoración	125 mg: 62, 250 mg: 60, 250 mg: 62, Pbo:	
Primario	61	
Resultado:	Consistencia Diaria de heces	
	Definición de	Mes 1 = 2.6%
	Fundación ROME ¹	
	Tratamiento Δ,	Mes 2 = 9.0%
	125 mg de dosis	Mes 3 = 10.7%
	Todos los 3 meses:	1.51 (0.78, 2.92)
	Proporción de	
	Probabilidad	
	Definición de FDA ²	Mes 1 = 0.6%
	Tratamiento Δ,	Mes 2 = 2.2%
	125 mg de dosis	Mes 3 = -4.4%
	Todos los 3 meses:	1.09 (0.54, 2.20)
	Proporción de	
	Probabilidad	

¹Fundación ROME consistencia de heces semanalmente del encuestado: Sujetos con <25% días con heces sueltas o acuosas en una semana predeterminada. Con base en una Tabla 1.1 Ad Hoc

²FDA consistencia de heces del encuestado semanalmente: Sujetos con un grado de consistencia de heces promedio semanalmente <4 (4=heces sueltas).

La Tabla 16 demuestra que el crofelemer es un tratamiento eficaz para d-IBS. También demuestra que el crofelemer es un tratamiento eficaz para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS durante por lo menos un mes.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS a partir de entre un mes y dos meses o más. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces

anormales asociada con d-IBS a partir de entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS durante por lo menos un mes en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una

modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS de entre un mes y dos meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d. En

una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

Tabla 17. Estudio de Variación de Dosis para el tratamiento de d-IBS: Todos los Sujetos Elegidos al Azar

Diseño:	P2, R, DB, PC, Estudio de Variación de Dosis para el tratamiento de d-IBS	
Tratamiento:	125, 250, 500 mg de Crofelemer b.i.d. o Pbo durante 12 semanas	
N: (125 mg mujeres)	125 mg: 46, Pbo: 46	
Criterio de Valoración Primario	Consistencia Diaria de heces	
Resultado:	Definición de Fundación ROME ¹	Mes 1 = 6.5%
	Tratamiento Δ, 125 mg de dosis	Mes 2 = 10.8%
		Mes 3 = 10.8%
	Todos los 3 meses: Proporción de Probabilidad	1.88 (0.87, 4.06)
	Definición de FDA ²	Mes 1 = -2.1%
	Tratamiento Δ, 125 mg de dosis	Mes 2 = 2.2%
		Mes 3 = -4.4%
	Todos los 3 meses: Proporción de Probabilidad	1.20 (0.52, 2.75)

¹Fundación ROME consistencia de heces en el encuestado semanalmente: Sujetos son <25%/días con heces sueltas o acuosas en una semana predeterminada. Con base en la tabla 1.1 Ad Hoc.

²FDA Consistencia de heces del encuestado semanalmente: Sujetos con grado de consistencia de heces promedio semanalmente < 4 (4 = heces sueltas).

La Tabla 17 demuestra que el crofelemer es un tratamiento eficaz para d-IBS, especialmente para tratar d-IBS en mujeres. Se demuestra también que el crofelemer es un tratamiento eficaz para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS, y especialmente para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS en mujeres.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociada con d-IBS en mujeres durante por lo menos un mes con 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar

consistencia de heces anormales asociada con d-IBS en mujeres de entre un mes y dos meses en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar consistencia de heces anormales asociadas con d-IBS en mujeres de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

Tabla 18. Estudio de Variación de dosis para el Tratamiento de d-IBS en mujeres

Todos los Sujetos Elegidos al Azar

Diseño: P2, R, DB, PC, Estudio de Variación de Dosis para el tratamiento de d-IBS en mujeres
Tratamiento: 125 mg de Crofelemer b.i.d. o Pbo durante 12 semanas

N: 125 mg: 120, Pbo: 120

Criterio de Valoración Primario Dolor abdominal diariamente¹

Resultado:	Placebo (N = 120)	125 mg (N = 120)	Valor-P
Mes 1	66 (55.0%)	75 (62.5%)	0.2316
Mes 2	61 (50.8%)	82 (68.3%)	0.0059
Mes 3	65 (54.2%)	79 (65.8%)	0.0662

Todos los 3 Meses Proporción de Probabilidad: 1.67 (1.03, 2.70); $p = 0.0357$

¹El encuestado con dolor abdominal semanalmente se define como sujetos con por lo menos 30% de mejora en comparación con el grado de dolor abdominal de línea base en una semana predeterminada.

La Tabla 18 demuestra que el crofelemer es un tratamiento eficaz para d-IBS, especialmente para tratar d-IBS en mujeres. También demuestra que el crofelemer es un tratamiento eficaz para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS, y especialmente para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS en mujeres.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS durante por lo menos un mes.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS de entre un mes y dos meses o más. En una modalidad, el

crofelemer se administra para tratar d-IBS de entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS durante por lo menos un mes a aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS de entre un mes y dos meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS en mujeres durante por lo menos un mes en 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS en mujeres de entre un mes y dos meses en aproximadamente 125 mg b.i.d. en una modalidad, el crofelemer se administra para tratar d-IBS en mujeres de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS durante por lo menos un mes.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS de entre un mes y dos meses o más. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS de entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS durante por lo menos un mes en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS de entre un mes y dos meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer

se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS en mujeres durante por lo menos un mes en 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS en mujeres de entre un mes y dos meses en aproximadamente 125 mg b.i.d. En una modalidad, el crofelemer se administra para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS en mujeres de entre un mes y tres meses o más en aproximadamente 125 mg b.i.d.

Ejemplo 10: Un Estudio de Fase II, Controlado por Placebo, Elegido al Azar, de Doble Ciego para Evaluar la Seguridad y Eficacia de Crofelemer Oralmente Administrado para el Tratamiento Sintomático de Diarrea en Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

Este estudio fue un estudio de grupo paralelo, controlado por placebo, multicéntrico (2 sitios de estudio), de doble ciego, elegido al azar, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de perlas de 500 mg de crofelemer en sujetos con diarrea asociada con VIH.

Los objetivos primarios del estudio fueron evaluaron para seguridad y eficacia de crofelemer oralmente administrado durante 96 horas para el tratamiento sintomático de diarrea en pacientes con SIDA. Los objetivos secundarios fueron 1) caracterizar la concentración de iones de cloruro en las heces y la producción de cloruro en heces diariamente en pacientes con SIDA con diarrea, 2) para comparar la concentración de cloruro en las heces y la producción de

cloruro en heces diariamente en pacientes con SIDA con diarrea tratados con crofelemer o placebo, y 3) evaluar la consistencia de heces en pacientes con SIDA con diarrea tratados con crofelemer o placebo.

Existen 3 periodos de evaluación durante el estudio: 1) un periodo de selección de 24 horas en pacientes hospitalizados para asegurar que los sujetos cumplen todos los criterios del estudio, durante el cual se evaluó el peso de las heces de línea base; 2) un periodo de tratamiento de 4 días en pacientes hospitalizados, durante el cual todos los sujetos recibieron su tratamiento asignado 4 veces por día (Días 1-4); los sujetos fueron dados de alta del hospital después de 96 horas de tratamiento al estar clínicamente estables); y 3) una visita de 7-9 días de seguimiento después de la alta del hospital. No se permitió el uso de ADM durante el estudio.

Las mediciones de eficacia incluyeron evaluaciones de peso y frecuencia de heces, frecuencia anormal de heces, DGIS, MORE, peso corporal, momento de la reaparición de la diarrea, y número de retiros anteriores (antes de la terminación de 4 días de tratamiento).

Los criterios de valoración de eficacia en este estudio fueron como sigue:

El criterio de valoración de eficacia primario en este estudio fue el cambio en el peso total de heces diariamente durante el Periodo de Tratamiento. Los criterios de valoración de eficacia secundarios del estudio fueron la frecuencia anormal de heces, definida como heces acuosas o suaves (cambio en la frecuencia diaria anormal de heces), frecuencia de heces (cambio en la frecuencia diaria de heces), DGIS (cambio a partir de la línea base en DGIS para

cada día [Días 1 a 4]), concentración de cloruro en las heces (mg de cloruro/g de peso de las heces; cambio en la concentración diaria de cloruro en heces) y medida de grado de alivio, en donde MORE fue el máximo de: a) momento a partir del inicio del periodo de tratamiento de las primeras heces anormales, b) el tiempo máximo entre las heces anormales, o c) el tiempo entre por lo menos las heces anormales y el final del periodo de tratamiento.

La DGIS fue la suma diaria de grados de síntomas promedio para cada uno de los 7 síntomas (náusea, vómito, dolor abdominal y/o calambres, exceso de gas, urgencia, pujo e incontinencia), clasificado 4 veces por día. Los síntomas se evaluaron en una escala de 4 puntos de 0=ausente a 3=severo.

Un total de 85 sujetos participaron en el estudio en 2 sitios de estudio. Dos de los sujetos en cada uno de los 2 grupos de tratamiento se retiraron antes del final del periodo de tratamiento en pacientes hospitalizados.

Todos los sujetos elegidos al azar (n=85) recibieron por lo menos 1 dosis del fármaco de estudio y estuvieron incluidos en análisis de eficacia.

Tabla 19: Demografía

Característica Categoría o Estadística	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelemer de 500 mg (n = 43)
Edad, Años		
Promedio ($\pm$ SD)	38.9 (7.6)	41.0 (8.8)
Media	36	40
Min, Max	27, 55	21, 60
Sexo, n(%)		
Hombre	41 (97.6))	42 (97.7)
Mujer	1 (2.4)	1 (2.3)
Raza, n(%)		
Caucásico	26 (61.9)	32 (74.4)
Hispano	7 (16.7)	6 (14.0)
Afroamericano	7 (16.7)	5 (11.6)
Otro	2 (5.0)	0

Abreviaturas: ITT = intento para tratar; Max = máximo; Min = mínimo, SD = desviación estándar

El número de heces no formadas/día (es decir, suave o acuosa) en la línea base (selección [Día 0]) y durante la semana antes de la línea base, y la severidad de la enfermedad se presentan en la Tabla. La ($\pm$ SD) promedio de heces no formadas/día en la línea base fue 5.5 (3.3) en el grupo placebo y 4.6 (2.6) en el grupo crofelemer. La mayoría de los sujetos tuvieron severidad de la enfermedad suave (3 - 4 heces/día) o moderada (5 - 8 heces/día) en la línea base. Cinco sujetos en el grupo crofelemer y 4 sujetos en el grupo placebo tuvieron diarrea severa (> 9 heces/día).

Tabla 20: Evaluaciones de Diarrea en Línea Base (Población ITT)

Característica Categoría o Estadística	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofemeler de 500 mg (n = 43)
Heces No formadas Durante 24 Horas antes de la Primera Dosis del Fármaco de Estudio (Selección [Día 0]), Heces/Día		
Promedio (± SD)	5.6 (2.9)	4.6 (2.5)
Media	5	4
Min, Max	1, 6	0, 10
Heces No formadas Durante la Semana Antes de la Primera Dosis del Fármaco de Estudio (Selección [Día 0]), Heces/Día		
Promedio (± SD)	5.5 (2.9)	5.1 (2.3)
Media	6	5
Min, Max	1, 15	2, 10
Severidad de la Diarrea, n (%)		
Suave (3 – 4 heces/día)	10 (40.0)	15 (57.1)
Moderada (5 – 8 heces/día)	13 (52.0)	8 (30.8)
Severa (> 9 heces/día)	2 (8.0)	3 (11.5)

Abreviaturas: ITT = intento para tratar; Max = máximo; Min = mínimo; SD = desviación estándar.

La mayoría de los sujetos recibieron medicamentos antiretrovirales simultáneos (71 de 85): 36 de 42 (85.7%) en el grupo placebo y 35 de 43 (81.4%) en el grupo crofelemer. Los inhibidores de proteasa se tomaron por 69.4% de los sujetos. El uso simultáneo de antiretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, se equilibró entre los grupos.

Se cambió el análisis de eficacia primaria en el peso diario total de las heces durante el periodo de 4 días de tratamiento en pacientes hospitalizados. El criterio de valoración primario de reducción en el peso de las heces es una medida apropiada de la intensidad de la diarrea acuosa en pacientes con diarrea asociada con VIH debido al alto contenido de agua en la diarrea experimentada por estos pacientes.

Como se muestra en la Tabla 21, hubieron reducciones significativamente mayores en el peso de las heces a partir de la línea base al Día 4 (último día de tratamiento) en el grupo crofelemer en comparación con placebo (p=0.0335

mediante modelo lineal generalizado) en la población ITT. El análisis de medidas repetidas de los datos longitudinales durante el curso del Periodo de Tratamiento de 4 días no mostró mejoras significativas en el grupo crofelemer en comparación al placebo; $p = 0.4108$ para cambios en el peso total de heces.

Tabla 21: Cambio en el Peso de las Heces

Periodo de Pacientes Hospitalizados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelemer de 500 mg (n = 43)	Valor-P (contra Placebo) ^a
Peso de Heces en la Línea base (g)			
Promedio (± SD)	730.9 (720.14)	861.3 (604.67)	0.3832
Mediano	547.0	707.7	
Min, Max	206, 4701	220, 3407	
Categorías de Peso de Heces en Línea Base, n (%)			
Bajo (≤ 740 g)	28 (66.7)	24 (55.8)	0.2725
Alto (> 740 g)	14 (33.3)	19 (44.2)	
Cambio en el Peso de Heces: Línea base al Día 4 (g)			
Promedio (± SD)	-192.4 (381.57)	-401.3 (531.65)	0.0335
Mediano	-232.8	-267.5	
Min, Max	-1319, 683	-1815, 854	

Abreviaturas: ITT = intento para tratar; Max = máximo; Min = mínimo, SD = desviación estándar.

a Valor-P para comparación promedio de línea base es de modelo lineal generalizado con centro de análisis como una covariable. El valor-P para comparación de porcentaje de línea base es a partir de la prueba CMH con centro de análisis como una covariable. Los estimados y el valor p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de línea base, con las variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de línea base (valor = Bajo para ≤ 740 g y Alta para > 740 g en peso de heces), y la interacción entre el tratamiento y la categoría de línea base (si el valor $p > 0.15$, el término interacción no se incluyó).

El efecto del crofelemer para reducir el peso de heces fue más pronunciado en el subgrupo de sujetos con peso de heces de línea base > 740 g cuando se comparó con sujetos con peso de heces de línea base ≤ 740 g (valores p para diferencias con relación al placebo donde 0.0202 [>740 g del subgrupo] contra 0.6820 [≤ 740 g del subgrupo]).

Hubieron reducciones significativamente mayores a partir de la línea base en el peso de heces en el Día 3 en el grupo crofelemer en comparación con placebo ($p=0.0128$).

Resultados de Eficacia Secundaria

Se observaron reducciones significativamente mayores en la frecuencia anormal de heces (es decir, heces acuosas o suaves) a partir de la línea base al Día 4 en el grupo crofelemer en comparación con el placebo ($p=0.0069$ mediante modelo lineal generalizado) en la población ITT. El análisis de medidas repetido de datos longitudinales durante el curso del Periodo de Tratamiento también indica reducciones significativamente mayores en el grupo crofelemer en comparación con placebo; $p=0.0330$ para cambios en la frecuencia anormal de heces. Además, los sujetos en el grupo crofelemer tuvieron reducciones significativamente mayores en la frecuencia anormal de heces a partir de la línea base al Día 2 ($p=0.0454$) y a partir de la línea base al Día 3 ($p=0.0064$) en comparación con sujetos en el grupo placebo.

Tabla 22: Frecuencia anormal de heces

Periodo de Pacientes Hospitalizados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelemer de 500 mg (n = 43)	Valor-P (contra Placebo) ^a
Frecuencia anormal de heces (heces suave o acuosa) en la Línea Base; heces anormales/día			
Promedio (± SD)	4.8 (2.12)	4.9 (2.58)	0.9933
Mediano	4.0	4.0	
Min, Max	3, 12	2, 14	
Categorías de Frecuencia anormal de heces en Línea base, n (%)			
Bajo (≤ 5/día)	30 (71.4)	32 (74.4)	0.7847
Alto (> 5/día)	12 (28.6)	11 (25.6)	
Cambio en la Frecuencia anormal de heces: Línea base al Día 4: heces anormales/día			
Promedio (± SD)	-2.1 (1.94)	-2.8 (2.23)	0.0069
Mediano	-2.0	-3.0	
Min, Max	-6, 4	-11, 2	

Abreviaturas: ITT = intento para tratar; Max = máximo; Min = mínimo, SD = desviación estándar.

a Valor-P para comparación promedio de línea base es de modelo lineal generalizado con centro de análisis como una covariable. El valor-P para comparación de porcentaje de línea base es a partir de la prueba CMH con centro de análisis como una covariable. Los estimados y valor p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de línea base, con las variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de línea base (valor = Bajo para ≤ 5 /día y Alta para > 5 /día en frecuencia anormal de heces), y la interacción entre el tratamiento y la categoría de línea base (si el valor $p > 0.15$, el término interacción no se incluyó).

El efecto del crofelemer para reducir la frecuencia anormal de heces fue más pronunciado en el subgrupo con conteos anormales de heces en la línea base ($> 5/\text{día}$) en comparación con el subgrupo con conteos anormales bajos de heces en la línea base ($\leq 5/\text{día}$; valores p para diferencias con relación al placebo fueron 0.0041 [$> 5/\text{día}$ del subgrupo] contra 0.8184 [$\leq 5/\text{día}$ del subgrupo]).

Se observaron reducciones significativamente mayores en la frecuencia de heces (es decir, heces formadas, acuosas o suaves) a partir de la línea base al Día 4 en el grupo crofelemer en comparación con placebo ($p=0.0046$ mediante modelo lineal generalizado) en la población ITT (Tabla 23). El análisis de medidas repetido de datos longitudinales durante el curso del Periodo de Tratamiento también indica reducciones significativamente mayores en el grupo crofelemer en comparación con placebo; $p=0.0236$ para cambios en la frecuencia de heces.

El efecto del crofelemer para reducir la frecuencia de heces fue más pronunciado en el subgrupo con conteos elevados de heces en la línea base ($> 5/\text{día}$) en comparación con el subgrupo con conteos bajos de heces en la línea base ($\leq 5/\text{día}$) (los valores p para diferencias con relación al placebo fueron 0.0019 [$> 5/\text{día}$ del subgrupo] contra 0.7912 [$\leq 5/\text{día}$ del subgrupo]).

Tabla 23: Frecuencia de Heces

Periodo de Pacientes Hospitalizados	Placebo (n = 42)	Perlas de Crofelemer de 500 mg (n = 43)	Valor-P (contra Placebo) ^a
Frecuencia de Heces en la Línea Base; heces/día			
Promedio (± SD)	5.1 (2.22)	5.0 (2.46)	0.8442
Mediano	4.0	4.0	
Min, Max	3, 12	2, 14	
Categorías de Frecuencia de Heces en la Línea Base, n (%)			
Bajo (≤ 5/día)	27 (64.3)	32 (74.4)	0.2850
Alto (> 5/día)	15 (35.7)	11 (25.6)	
Cambio en la Frecuencia de Heces: Línea Base al Día 4; heces/día			
Promedio (± SD)	-1.7 (1.92)	-2.5 (2.45)	0.0116
Mediano	-2.0	-2.5	
Min, Max	-5.5	-10, 2	

Abreviaturas: ITT = intento para tratar; Max = máximo; Min = mínimo, SD = desviación estándar.

a Valor-P para comparación promedio de línea base es de modelo lineal generalizado con centro de análisis como una covariable. El valor-P para comparación de porcentaje de línea base es a partir de la prueba CMH con centro de análisis como una covariable. Los estimados y valor p son a partir del modelo lineal generalizado para el cambio a partir del resultado de línea base, con las variables independientes: tratamiento, centro de análisis, categoría de línea base (valor = Bajo para ≤ 5/día y Alta para > 5/día en frecuencia de heces), y la interacción entre el tratamiento y la categoría de línea base (si el valor p > 0.15, el término interacción no se incluyó).

El grupo crofelemer tuvo reducciones significativamente mayores en la frecuencia de heces a partir de la línea base al Día 2 (p=0.0223) y de la línea base al Día 3 (p=0.0140) en comparación con placebo.

Clasificaciones de Síntomas Gastrointestinales Diarios

En un análisis de medidas repetido de datos longitudinales durante el curso del periodo en pacientes hospitalizados (es decir, cambios a partir de la línea base en cada día durante los Días 1-4), se observó una tendencia estadística que indica avances mayores en grados de DGIS en el grupo crofelemer en comparación con placebo (p=0.0559).

Concentraciones de Cloruro en las Heces

88

Se midieron las concentraciones de cloruro en las heces en este estudio debido a que el efecto antidiarreico, anti-secretorio del crofelemer se debe probablemente a la inhibición del canal CFTR y CACC en el lumen GI; esta inhibición bloquea la secreción Cl^- luminal y se asocia con la pérdida de agua a gran escala en diarrea secretoria (Fischer 2004; Tradtrantip 2010); de este modo la secreción Cl^- luminal reducida debe resultar en concentraciones más bajas de cloruro en las heces. Los sujetos en el grupo crofelemer tuvieron reducciones significativamente mayores en las concentraciones de cloruro en heces a partir de la línea base al Día 4 en comparación con placebo ($p=0.0024$ mediante modelo lineal generalizado) entre sujetos con datos de cloruro en heces (placebo $n=25$, crofelemer $n=26$). Los cambios de ($\pm$ SD) promedio a partir de la línea base al Día 4 fueron 0.123 (0.7138) mg/g en el grupo placebo y -0.245 (0.5556) mg/g en el grupo crofelemer.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

45

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo, que comprende:

administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

2. Un método para tratar consistencia de heces en un sujeto VIH positivo, que comprende:

administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

3. Un método para mejorar la consistencia de heces en un sujeto VIH positivo, que comprende:

administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos

veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

4. Un método para aliviar la diarrea acuosa en un sujeto VIH positivo, que comprende:

administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

5. Un método para reducir el número de movimientos intestinales por día en un sujeto VIH positivo, que comprende:

administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto en necesidad del mismo.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración es de entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 6 meses.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración es de entre aproximadamente 3 días y 6 meses.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en

donde la mejora de síntomas comienza en el día 3.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la mejora de síntomas se incrementa con una larga duración de administración después del día 3.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sujeto es de origen Caucásico o Hispano.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el crofelemer se administra durante por lo menos 8 días.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el crofelemer se administra de entre 8 días y 24 semanas.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración es durante aproximadamente 6 meses.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración es de aproximadamente 6 meses o más.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración es durante la duración de la infección por VIH.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 12 y 15, en donde la respuesta al tratamiento se incrementa después que el crofelemer se ha administrado durante más de 4 meses.

17. El método de la reivindicación 1, en donde un sujeto se considera tratado, si el sujeto demuestra una o más de una reducción en el número de movimientos intestinales por día, una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día, un avance en el grado abdominal diario por dolor o molestia, un avance en el grado de consistencia diaria de heces, una reducción en la consistencia de heces,

una reducción en el número de días por semana en que los sujetos experimentaron urgencia, una reducción en el número de días por semana en que los sujetos experimentaron incontinencia fecal, o una reducción en la visita no programada por un empeoramiento significativo de diarrea.

18. El método de la reivindicación 2, en donde el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra un avance en el grado de consistencia diaria de heces.

19. El método de la reivindicación 3, en donde el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en la consistencia de heces.

20. El método de la reivindicación 4, en donde el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en el número de movimientos intestinales acuosos por día.

21. El método de la reivindicación 5, en donde el sujeto se considera tratado si el sujeto demuestra una reducción en el número de movimientos intestinales por día.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, en donde los síntomas incrementados o reducidos se miden a partir de una línea base.

23. Un método para reducir el número de días por semana en que un sujeto experimenta incontinencia fecal asociada con diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con HAART, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un

sujeto que experimenta incontinencia fecal asociada con VIH o HAART.

24. Un método para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo hombre, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto hombre en necesidad del mismo.

25. Un método para tratar diarrea asociada con VIH o diarrea asociada con terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en un sujeto VIH positivo que ha utilizado previamente inhibidores de proteasa, que comprende: administrar aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 250 mg por día; administrar aproximadamente 500 mg por día; administrar aproximadamente 1000 mg por día; administrar aproximadamente 125 mg dos veces por día; administrar aproximadamente 250 mg dos veces por día; o administrar aproximadamente 500 mg dos veces por día de crofelemer a un sujeto hombre quien ha utilizado previamente inhibidores de proteasa.

26. Un método para tratar consistencia anormal de heces asociada con d-IBS que comprende administrar 125 mg de crofelemer dos veces por día durante al menos un mes a un sujeto.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el crofelemer se administra entre un mes y dos meses.

28. El método de la reivindicación 26, en donde el crofelemer se administra entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26, en donde el sujeto es una mujer.

30. Un método para tratar dolor abdominal asociado con d-IBS que comprende administrar 125 mg de crofelemer dos veces por día durante por lo menos un mes a un sujeto.

31. El método de la reivindicación 30, en donde el crofelemer se administra entre un mes y dos meses.

32. El método de la reivindicación 30, en donde el crofelemer se administra entre de entre aproximadamente un mes y aproximadamente tres meses o más.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30, en donde el sujeto es una mujer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se plantean en la presente métodos para tratar diarrea al administrar a un paciente en necesidad del mismo, un inhibidor de transporte de iones de cloruro en una cantidad suficiente para tratar diarrea. El tratamiento de diarrea incluye el tratamiento de diarrea así como el dolor, molestia abdominal y otros síntomas asociados con diarrea. En una modalidad, el inhibidor de transporte de iones de cloruro es crofelemer.

FIG. 1

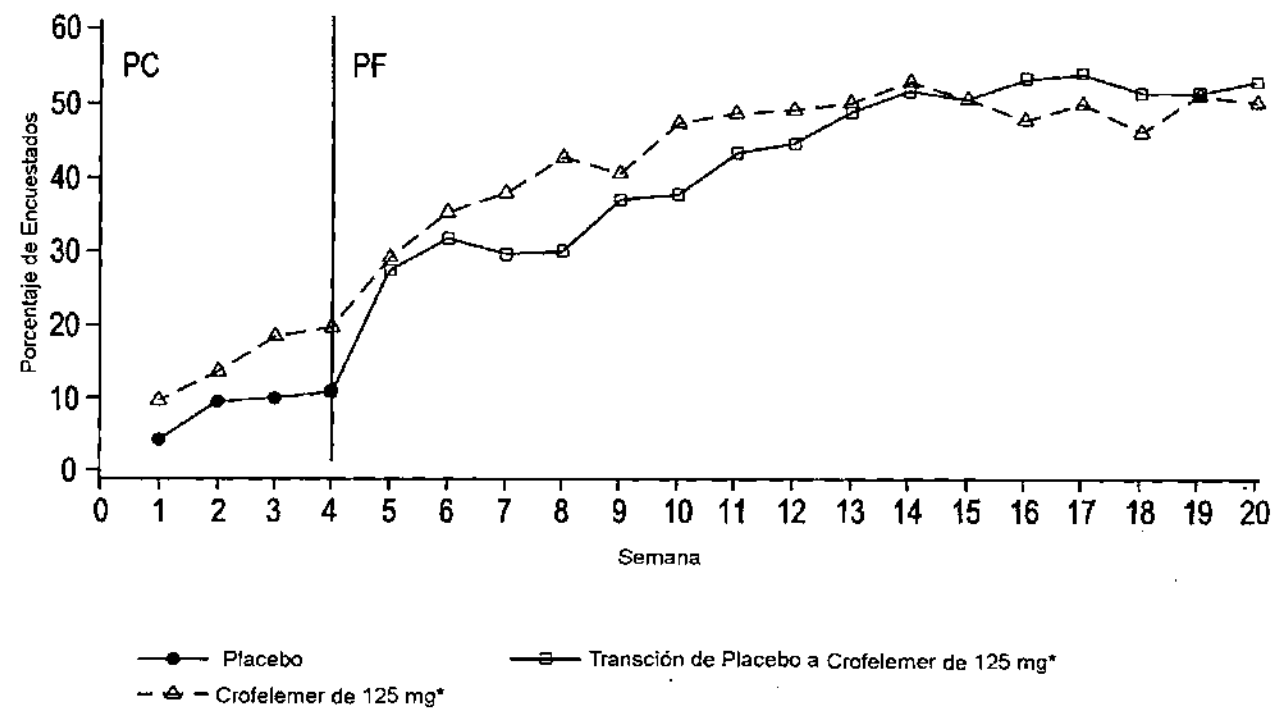


FIG. 2

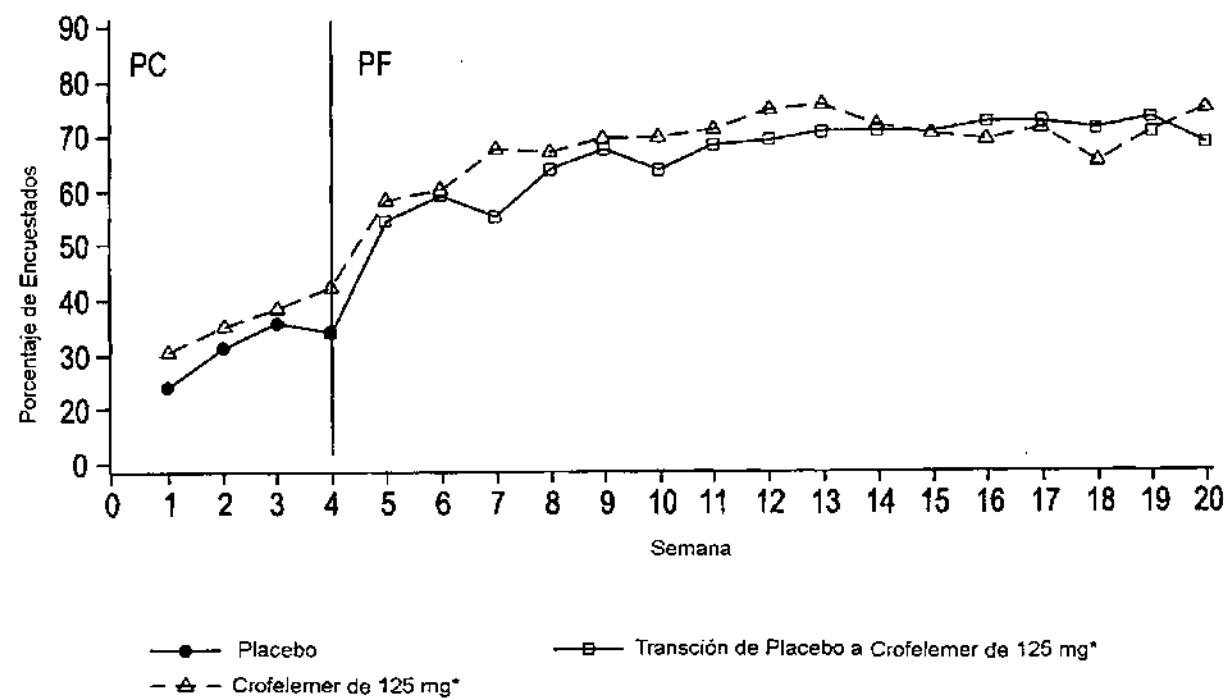
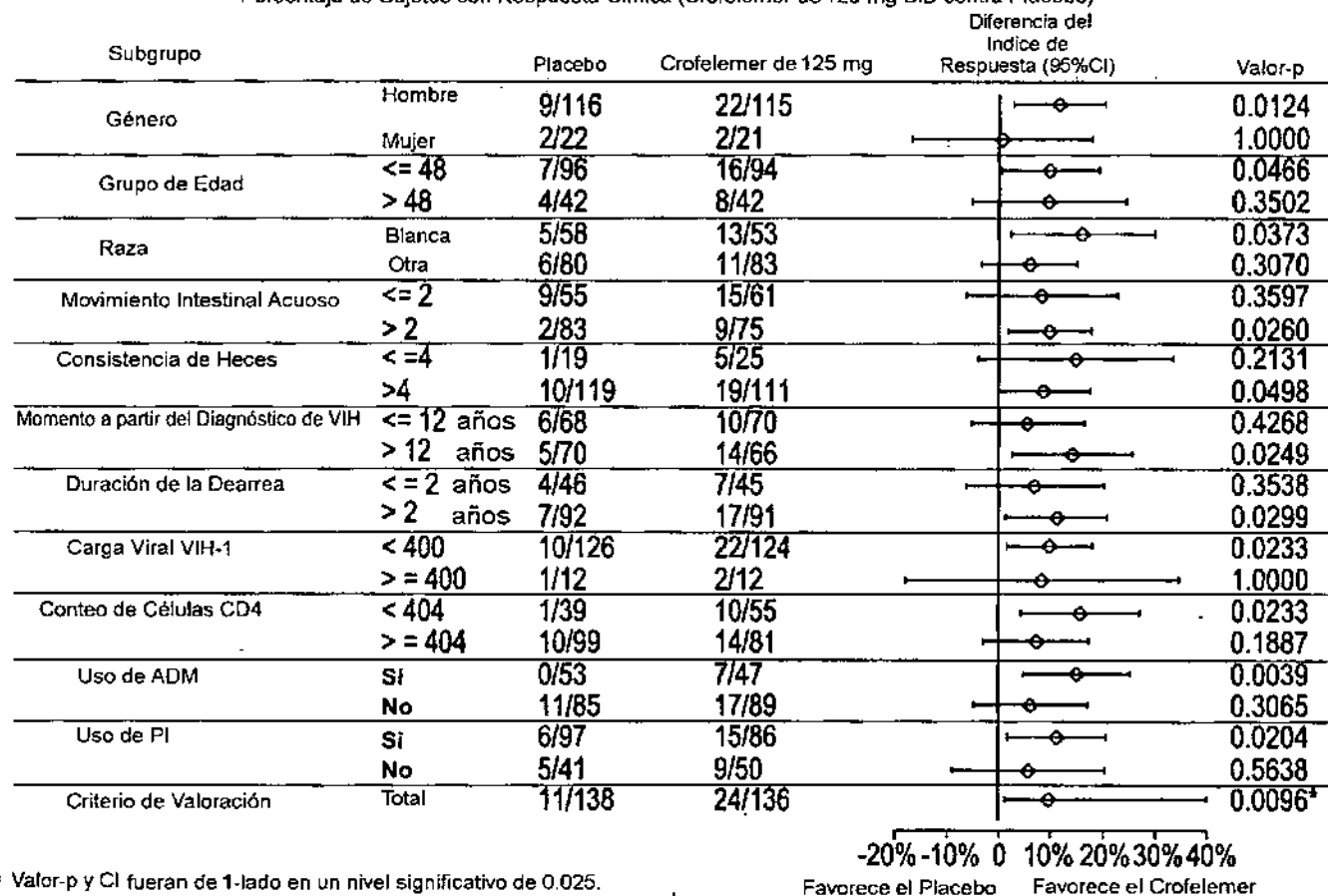


FIG. 3

Análisis de Subgrupo-Criterio de Valoración Primaria:
Porcentaje de Sujetos con Respuesta Clínica (Crofelemer de 125 mg BID contra Placebo)



* Valor-p y CI fueran de 1-lado en un nivel significativo de 0.025.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

SALIX PHARMACEUTICALS, LTD.

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Nombre del Representante _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
United States of America	8510 Colonnade Center Dr., Raleigh, NC 27615, United States of America	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
clientes@cavelier.com	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado

Principal Luz Clemencia Suárez de Páez	35.456.344	23.555
Primer Suplente Jorge Chavarro Aristizabal	16.209.330	40.119
Segundo Suplente Oscar Correa Barbosa	79.524.634	71.027
Tercer Suplente Edna Darmely Sarmiento Charry	52.006.265	65.794

Apellidos y Nombre **Documento de Identificación** **T.P.(sólo abogados Profesionales)**

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
cavelier@cavelier.com	2118650	3473611

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

☐ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.

☒ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

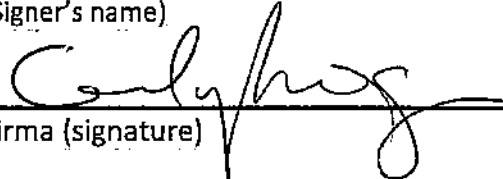
NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO
MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR LA DIARREA ASOCIADA AL VIH	Fase Nacional en Colombia de la solicitud PCT/US2011/058549

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
- ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
- ☒ Transigir
- ☒ Recibir
- ☒ Conciliar
- ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

5. Firma <u>Carolyn Logon</u> Nombre del Firmante (Signer's name) <u></u> Firma (signature) <u>May 9, 2013</u> Fecha (Date)	<u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> Firma del Apoderado <u>TP No. 23.555</u> Tarjeta Profesional
---	---

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

NAPO PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Nombre del Representante Steven King, PhD.

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
United States of America	185 Berry Street , Suite 1300, San Francisco, CA 94107, Estados Unidos de América	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
clientes@cavelier.com	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado

Principal	35.456.344	23.555
Luz Clemencia Suárez de Páez		
Primer Suplente	16.209.330	40.119
Jorge Chavarro Aristizabal		
Segundo Suplente	79.524.634	71.027
Oscar Correa Barbosa		
Tercer Suplente	52.006.265	65.794
Edna Darmely Sarmiento Charry		

Apellidos y Nombre **Documento de Identificación** **T.P.(sólo abogados Profesionales)**

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
cavelier@cavelier.com	2118650	3473611

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

☐ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.

☒ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO
MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR LA DIARREA ASOCIADA AL VIH	Fase Nacional en Colombia de la solicitud PCT/US2011/058549
*****	*****
*****	*****
*****	*****

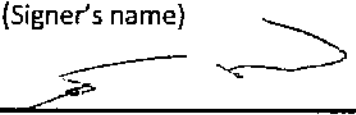
Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
- ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
- ☒ Transigir
- ☒ Recibir
- ☒ Conciliar
- ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

Este poder a abogado es revocable en cualquier momento por Napo Pharmaceuticals o su agente.

5. Firma Steven King, PhD	 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Nombre del Firmante (Signer's name)	Firma del Apoderado
 Firma (signature)	TP No. 23.555
<u>June 5th, 2013</u> Fecha (Date)	Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

105

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0025520

Bogotá D.C., Marzo 03 de 2015 - 13:52:45

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	669320794	03/03/2015	9.494.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-050880- -00000-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-132887- -00015-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 107

0610-20242-841-002-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Marzo 3 de 2015 - 13:52:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

106



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0026366

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2015 - 11:21:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	25506	03/03/2015		109.000.00
RECIBO DE CA	999999999	25513	03/03/2015		435.000.00
RECIBO DE CA	999999999	25514	03/03/2015		435.000.00
RECIBO DE CA	999999999	25518	03/03/2015		286.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

23 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACIÓN PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

32.000.00

736.000.00

\$736.000.00

SON: **SETECIENTOS TREINTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-050880-00000-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-132887-00015-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 107

C060-70242-841-002-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 5 de 2015 - 11:21:33



No. 15-050880-00000-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-132887-00015-0000

Fecha: 2015-03-05 16:22:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 107

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de
☐ Descripción de la invención.
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento).
 Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
 Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
 Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
 Completa ☐ Incompleta ☐