



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 816**

51 Int. Cl.:
A61K 31/765 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05735983 .8**
96 Fecha de presentación : **25.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1742645**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas comprimidas que comprenden PEG y electrolitos.**

30 Prioridad: **23.04.2004 GB 0409104**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73 Titular/es: **Norgine BV.**
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam Zuid-Oost, NL

72 Inventor/es: **Barras, Norman y**
Cox, Ian

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 816 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas comprimidas que comprenden PEG y electrolitos

5 La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento del estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales, y la flatulencia y, además, a composiciones para el lavado ortostático, la evacuación del colon o la limpieza del colon. La invención se refiere, en particular, a composiciones para el tratamiento del estreñimiento. La invención se refiere, además, a procedimientos para el uso de tales composiciones.

Antecedentes generales

10 El estreñimiento es una afección muy común que generalmente produce molestias. La presencia física de heces retenidas en el colon y/o el recto provoca una sensación de malestar y dolor de cabeza. En los casos extremos de estreñimiento prolongado, se puede producir disquicia debido a la presencia de masas fecales endurecidas en el recto.

15 Se han desarrollado numerosos tratamientos para el estreñimiento, incluyendo la modificación de la dieta (p. ej., el aumento del contenido de fibra de la dieta y la eliminación de los alimentos considerados como causantes de estreñimiento), los laxantes y los enemas. Los laxantes son agentes que promueven y ayudan a la defecación. Los laxantes osmóticos actúan para mantener el agua en el lumen colónico, contrarrestando así la acción de deshidratación normal del colon. Mediante la inhibición de la acción de deshidratación del colon, el laxante osmótico produce una corriente fecal que es más blanda, más voluminosa y más fácil de expulsar.

20 Una serie de tratamientos con laxantes osmóticos actualmente en uso comprenden polietilenglicol (PEG). Tales composiciones también pueden incluir electrolitos. Un laxante que comprende PEG y electrolitos que actualmente se encuentra en el mercado es el Movicol®. El Movicol se encuentra disponible en el RU y en otros países en Norgine Limited (Chaplin House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Middlesex UB9 6NS, RU). Se suministra en sobres que contienen 13,8 g de polvo cada uno. Cada sobre contiene los siguientes ingredientes: Macrogol (polietilenglicol) 3350: 13,125 g; Cloruro sódico: 350,7 mg; bicarbonato sódico: 178,5 mg; cloruro potásico: 25 46,6 mg; y aromatizante y edulcorante (cantidades traza). Los sobres incluyen instrucciones para añadir el polvo a 125 ml de agua.

Muchos pacientes que toman Movicol u otros laxantes basados en PEG en forma de polvo, granular, solución o suspensión encuentran que tienen un sabor desagradable y muy salado. Estas sensaciones negativas afectan desfavorablemente al cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

30 La limpieza del colon es importante antes de realizar numerosos procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos, por ejemplo, antes de una colonoscopia, un examen con enema de bario o una cirugía de colon. También es útil para prevenir la infección tras una cirugía de la parte inferior del intestino. La limpieza del colon también se conoce como despejar el colon.

35 Un procedimiento de limpieza del colon es el lavado intestinal ortostático, en el que se ingiere un gran volumen de solución de electrolitos, bien por vía oral o por infusión a través de una sonda nasogástrica. Tales soluciones de lavado también se conocen como soluciones de lavado intestinal o del aparato digestivo. El consumo de la solución da como resultado una diarrea inducida por el volumen y, por tanto, una limpieza del colon. Las soluciones de lavado más comúnmente usadas incluyen PEG. En 1980, Davis y colaboradores comunicaron la elaboración de una solución de lavado, que ellos describieron como una solución asociada con una absorción o secreción mínima de agua y electrolitos (Davis G.R. *et al.*, *Gastroenterology*, 1980, 78, 991–995). La solución incluía sulfato de sodio y polietilenglicol. Además del sulfato de sodio (40,0mM; 5,68 g/l) y el polietilenglicol (PEG 4000 “carbowax”, 64 g/l), la solución descrita por Davis *et al.* comprende cloruro sódico (25mM, 1,463 g/l), cloruro potásico (10mM; 0,745 g/l), bicarbonato sódico (20mM; 1,680 g/l) y agua. La solución se administró en una cantidad de 4 litros y se demostró su eficacia en la limpieza del tracto gastrointestinal. Se ha comercializado una solución relacionada con el nombre 45 comercial GoLYTELY® (Braintree Laboratories Inc, Braintree, Massachusetts, EE.UU.). El documento WO 87/00754 revela soluciones laxantes y de formulación de lavado bajas en sodio que comprenden proporciones especificadas de polietilenglicol, iones de sodio, iones de potasio, cloruro, iones e iones de bicarbonato.

50 La composición GoLYTELY® se comercializa desde agosto de 1996, y en el momento de la presentación, se suministra en forma de polvo que comprende sulfato sódico (40,0mM; 5,685 g/l), cloruro sódico (25mM; 1,464 g/l), cloruro potásico (10mM; 0,743 g/l), bicarbonato sódico (20mM; 1,685 g/l) y polietilenglicol PEG 3350 (59 g/l) para preparar 4 litros. GoLYTELY® también se suministra en solución acuosa.

Como ocurre con las composiciones laxantes, muchos pacientes que toman GoLYTELY® u otras soluciones de limpieza basadas en PEG encuentran que tienen un sabor desagradable. Estas sensaciones negativas afectan desfavorablemente al cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

La impactación fecal, también conocida como retención fecal, es la formación de una masa firme infranqueable de heces en el recto o en el colon distal. La impactación fecal es a menudo tratada mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente para el estreñimiento y la limpieza del colon. En general, se necesita una dosis mayor que en el caso del tratamiento del estreñimiento. Por consiguiente, el tratamiento recomendado con Movicol comprende tomar 8 sobres de Movicol (cada uno con el contenido de las cantidades de los ingredientes anteriormente mencionados) al día disueltos en 1 litro de agua y bebidos en el transcurso de 6 horas, habitualmente, durante un máximo de 3 días.

Como con las composiciones laxantes y de limpieza, muchos pacientes que toman Movicol® u otras composiciones basadas en PEG para la impactación fecal encuentran desagradable el sabor de las soluciones. Estas sensaciones negativas afectan desfavorablemente al cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

La patente estadounidense n.º 3.121.663 revela una composición en supositorio que consta esencialmente de polietilenglicol que se encuentra en estado sólido a las temperaturas normales, bicarbonato sódico y bifosfato sódico.

Sigue existiendo la necesidad de laxantes, tratamientos contra la impactación fecal y preparaciones de lavado con un sabor más agradable (menos salado) y que dejen una sensación en la boca más agradable.

Gonzalez-Rodríguez M.L. *et al.*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 20 (2003) 125–131 revelan una formulación de diclofenaco sódico para la administración de fármacos en el colon en la que el núcleo central está formado por una dispersión sólida del fármaco en polietilenglicol 4000. El diseño de la formulación de la matriz central se ilustra en Gonzalez-Rodríguez M.L. *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics* 146 (1997).

Descripción de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- polietilenglicol de peso molecular de 2.000 a 4.500, en la que el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5% en peso de la composición,

- uno o más electrolitos

para el tratamiento del estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales; o la flatulencia; o para el lavado ortostático, la evacuación del colon o la limpieza del colon. En particular, tal composición se proporciona para su uso en el tratamiento del estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales, y la flatulencia. También se proporciona una composición de la invención para el lavado ortostático, la evacuación del colon y la limpieza del colon.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, una composición farmacéutica comprimida que comprende PEG, por ejemplo, un comprimido sólido, es significativamente más agradable que las composiciones propuestas anteriormente, y es eficaz cuando se administra. Se ha descubierto que la composición farmacéutica comprimida de la invención que comprende polietilenglicol tiene un sabor más agradable y deja una sensación en la boca más agradable que las composiciones de líquido o polvo seco o granulares anteriormente propuestas.

En las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención, el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5% en peso de la composición. El resto de la composición está formada por electrolitos y, opcionalmente, por uno o más componentes seleccionados entre excipientes, edulcorantes y agentes aromatizantes.

El polietilenglicol (PEG) usado en una composición de la presente invención tiene preferiblemente un peso molecular medio de 2.000 o mayor. Preferiblemente, el PEG tiene un peso molecular medio de 2.500 o mayor. Preferiblemente, el PEG tiene un peso molecular medio de 4.500 o menor. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000. El más preferido es el PEG 3350. Ese producto se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, en Dow Chemical Co., Clariant GmbH o BASF con el nombre comercial Macrogol 3350.

El PEG está presente en las preparaciones farmacéuticas de la invención en una cantidad y a una concentración necesaria para conseguir la eficacia farmacéutica en el paciente. En el producto que contiene PEG actualmente comercializado denominado Movicol® para uso en adultos, cada sobre contiene 13,125 g de PEG 3350 y se recomienda que los adultos tomen de 1 a 3 sobres al día (es decir, de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día) para el tratamiento del estreñimiento. También son apropiadas las mismas cantidades totales de PEG en el caso de las preparaciones farmacéuticas comprimidas de la presente invención para el tratamiento del estreñimiento. Por consiguiente, una composición de la invención puede comprender más de 5 g de PEG, más preferiblemente, más de 10 g de PEG. Una composición de la invención puede comprender menos de 20 g de PEG, más preferiblemente, menos de 15 g de PEG. Una composición de la invención puede comprender de 5 a 20 g de PEG, preferiblemente, de 10 a 15 g de PEG, por ejemplo, 13,125 g de PEG. Una composición dada puede estar opcionalmente presentada en una forma de dosis divididas de modo que se ingiera un número de unidades menores y que el PEG

total ingerido sea aproximadamente de 10 a 15 g.

Una composición comprimida particularmente conveniente es una composición que comprende de 1,5 a 5,5 g de PEG, preferiblemente, de 2,0 a 3,3 g de PEG, por ejemplo, de 2,5 g a 2,625 g de PEG. Se aconsejaría al paciente que masticara o chupara de 3 a 5 de tales comprimidos hasta constituir los 10 a 15 g de PEG de una dosis completa.

Alternativamente, pueden ser apropiadas dos, tres o cuatro unidades de toma, de modo que se tomen dos, tres o cuatro unidades de toma al mismo tiempo hasta constituir la dosis eficaz. Así pues, una composición de unidad de toma que presente la mitad de una dosis puede comprender de 2 a 10 g de PEG, preferiblemente, de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG. Se aconseja a los pacientes que tomen de 2 a 6 de tales unidades de toma de composición al día, de modo que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día. De igual manera, una composición de unidad de toma que presente un tercio de una dosis puede comprender de 1,67 a 6,67 g de PEG, preferiblemente, de 3,33 a 5 g de PEG, por ejemplo, 4,375 g de PEG. Se aconseja a los pacientes que tomen de 3 a 9 de tales unidades de toma de composición al día, de modo que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día. De igual manera, una composición de unidad de toma que presente un cuarto de una dosis puede comprender de 1 a 5 g de PEG, preferiblemente, de 2,5 a 3,75 g de PEG, por ejemplo, 3,281 g de PEG. Se aconseja a los pacientes que tomen de 4 a 12 de tales unidades de toma de composición al día, de modo que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día.

Para el tratamiento de la impactación fecal, también conocida como retención fecal, se aconseja que los adultos tomen de 6 a 10 sobres de Movicol® (adecuadamente disueltos en agua) al día (es decir, de 78,75 g a 131,25 g de PEG al día). El número de dosis divididas de la composición de la invención que es apropiado es análogo a los conocidos en la técnica que proporcionan cantidades similares de PEG, es decir, se pueden administrar, por ejemplo, de 15 a 65 dosis de una composición de la invención que comprende de 2 a 5 g, por ejemplo, 4 g, de PEG, de modo que el paciente reciba de 78,75 g a 131,25 g de PEG al día.

Los productos pediátricos que se encuentran actualmente en el mercado comprenden cantidades menores de PEG por sobre que sus homólogos para adultos. Por ejemplo, Movicol® para el tratamiento de la impactación fecal en niños (comercializado con el nombre comercial Movicol Paediatric Plain) contiene 6,563 g de PEG 3350 con las instrucciones para preparar 62,5 ml de solución en agua. Para un uso pediátrico, puede ser adecuada la forma de media dosis de adulto anteriormente mencionada como dosis total. Así pues, una composición de la invención para un uso pediátrico puede comprender de 2 a 10 g de PEG, más preferiblemente, de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG. Se aconseja a los pacientes pediátricos con impactación fecal que tomen de 2 a 12 de tales unidades de composición al día en función de su edad. Es común tratar la impactación fecal pediátrica mediante la administración de Movicol Paediatric Plain durante 7 días, aumentando las dosis a medida que va avanzando la semana. Puede ser aconsejable que los niños de 2–4 años tomen 2 dosis de la composición de la invención el primer día, aumentando hasta 8 dosis el séptimo día, mientras que puede ser aconsejable que los niños de 5 a 11 años tomen 4 dosis el primer día, aumentando hasta 12 dosis el séptimo día.

Para la limpieza del colon, las composiciones que se encuentran actualmente en el mercado mencionadas en la introducción anterior se administran en cantidades de modo que el paciente reciba una cantidad en el intervalo de 200 a 300 g de PEG en una dosis. También son apropiadas las mismas cantidades de PEG en el caso de las preparaciones farmacéuticas comprimidas de la presente invención para la limpieza del colon. Por consiguiente, una composición de la invención puede comprender de 200 a 300 g de PEG. Una composición dada puede estar opcionalmente presentada en una forma de dosis divididas, de modo que se tomen dos, tres o más dosis presentadas al mismo tiempo hasta constituir la dosis eficaz. Tales formas de dosis divididas pueden proporcionar una fracción apropiada de la dosis total. En el caso en el que se proporcione la composición de la invención en una forma que comprenda de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG, se recomendaría que el paciente tomara de 25 a 60 unidades de composición. Puede ser preferible disolver la composición farmacéutica comprimida en agua antes de tomar la composición.

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más electrolitos. Se considera que el polietilenglicol es un laxante eficaz en virtud de la acción osmótica que provoca en el aparato digestivo. La absorción del polietilenglicol por el aparato digestivo resulta irrelevante. Cuando se toma solo, el polietilenglicol tiene un efecto de filtración de los electrolitos y, por tanto, puede conducir a una caída de los niveles de electrolitos del paciente. Por consiguiente, es preferible que las composiciones de la invención comprendan uno o más electrolitos. Los iones de sodio y los iones de potasio son particularmente adecuados. Esos iones pueden estar presentes en forma de cualquier sal adecuada, por ejemplo, en sus sales cloruro, bicarbonato, sorbato, benzoato, acetato, carbonato, citrato, fumarato, gluconato, malato, nitrato, fosfato, succinato, sulfato o tartrato. Las sales cloruro y bicarbonato son particularmente preferidas, por ejemplo, el cloruro sódico, el cloruro potásico y el bicarbonato sódico.

Preferiblemente, los electrolitos se seleccionan entre cloruro sódico, bicarbonato sódico o cloruro potásico. Lo más

preferible es que una composición de la invención comprenda todos estos electrolitos.

En una formulación preferida que comprende 13,125 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que haya cloruro sódico en una cantidad de de 0,1 a 1,0 g, más preferiblemente, de 0,2 a 0,6 g, por ejemplo, de 0,3 a 0,5 g, por ejemplo, 0,3507 g. Para las composiciones que comprenden cantidades diferentes de polietilenglicol, las cantidades de cloruro sódico se modifican en proporción a la cantidad de polietilenglicol presente.

En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que el cloruro sódico esté presente en una cantidad de de 0,01 a 0,2 g, más preferiblemente, de 0,03 a 0,11 g, por ejemplo, de 0,05 a 0,09 g, por ejemplo, 0,0668 g.

En una formulación preferida que comprende 13,125 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que el bicarbonato sódico esté presente en una cantidad de de 0,05 a 0,5 g, más preferiblemente, de 0,1 a 0,3 g, por ejemplo, de 0,15 a 0,25 g, por ejemplo, 0,1785 g. Para las composiciones que comprenden cantidades diferentes de polietilenglicol, las cantidades de bicarbonato sódico se modifican en proporción a la cantidad de polietilenglicol presente.

En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que el bicarbonato sódico esté presente en una cantidad de de 0,01 a 0,1 g, más preferiblemente, de 0,02 a 0,06 g, por ejemplo, de 0,03 a 0,05 g, por ejemplo, 0,0340 g.

En una formulación preferida que comprende 13,125 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que el cloruro potásico esté presente en una cantidad de de 0,01 a 0,15 g, más preferiblemente, de 0,02 a 0,1 g, por ejemplo, de 0,03 a 0,06 g, por ejemplo, 0,0466 g. Para las composiciones que comprenden cantidades diferentes de polietilenglicol, las cantidades de cloruro potásico se modifican en proporción a la cantidad de polietilenglicol presente.

En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que el cloruro potásico esté presente en una cantidad de de 0,002 a 0,03 g, más preferiblemente, de 0,004 a 0,019 g, por ejemplo, de 0,008 a 0,01 g, por ejemplo, 0,00888 g.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden incluir sulfato sódico.

En una formulación preferida que comprende 13,125 g de polietilenglicol en una dosis, el sulfato sódico puede estar presente en una cantidad de 0,2 a 2 g, más preferiblemente, de 0,5 a 1,6 g, por ejemplo, de 0,7 a 1,3 g, por ejemplo, 0,9375 g.

En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, es preferible que esté presente el sulfato sódico en una cantidad de 0,04 a 0,5 g, más preferiblemente, de 0,1 a 0,3 g, por ejemplo, de 0,15 a 0,25 g, por ejemplo, 0,179 g.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden comprender de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,1 a 1,0 g de cloruro sódico; de 0,05 a 0,5 g de bicarbonato sódico; de 0,01 a 0,15 g de cloruro potásico y, opcionalmente, de 0,2 a 2 g de sulfato sódico.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden comprender de 1,5 a 5,5 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,0401 a 0,147 g de cloruro sódico; de 0,0204 a 0,0748 g de bicarbonato sódico; de 0,00533 a 0,0195 g de cloruro potásico y, opcionalmente, de 0,107 a 0,393 g de sulfato sódico.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden comprender ácido ascórbico o sal ascorbato.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular, excipientes de compresión. Los excipientes adecuados incluyen estearato de magnesio, celulosa y derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, lactosa y derivados de lactosa, dextratos, manitoles y sorbitoles. Particularmente, en el caso de un excipiente seleccionado entre dextratos, manitoles y sorbitoles, puede que las composiciones hayan sido secadas mediante pulverizado durante su fabricación.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención no comprenden preferiblemente otros componentes activos aparte del PEG. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención no comprenden otros componentes con actividad laxante.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención comprenden preferiblemente uno o más edulcorantes. Se pueden usar edulcorantes artificiales o derivados de manera natural, solos o en mezcla. Los edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo

- potásico, taumatina, neohesperidina dihidrochalcona, glicirricinato de amonio y aspartamo. El edulcorante puede constituir entre aproximadamente el 0,01 al 1,0% en peso de la composición final, más preferiblemente, del aproximadamente 0,025 al 0,25% en peso, por ejemplo, del 0,07 al 0,08% en peso. Cuando se usan dos edulcorantes mezclados, las proporciones entre los dos edulcorantes pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1:10 a 10:1 en peso.
- Las composiciones comprimidas de la invención comprenden preferiblemente uno o más agentes aromatizantes. Los aromatizantes adecuados se encuentran disponibles en International Flavors & Fragrances Inc. (IFF (GB) Ltd, Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Reino Unido) e incluyen aromatizantes comúnmente usados en productos alimenticios y farmacéuticos. Los ejemplos de agentes aromatizantes adecuados incluyen aroma de limón y frambuesa, aroma de limón, aroma de limón y lima, aroma de cola y aroma de naranja. La cantidad de aromatizante necesaria para conseguir un sabor agradable depende de la identidad del agente aromatizante. Comúnmente, es apropiado del 0,1 al 20% en peso de aromatizante. Preferiblemente, se usa del 1,0% al 15% en peso de aromatizante. La cantidad exacta de aromatizante que es apropiada depende, entre otras cosas, de la intensidad del aromatizante usado. Por ejemplo, si se usa aromatizante de naranja en polvo, una cantidad apropiada es del 10 al 12% en peso. Si se usa aromatizante de cola en polvo, una cantidad apropiada es del 4 al 5% en peso. Se puede usar un potenciador del aroma además del agente aromatizante. Los potenciadores del aroma incluyen ácido cítrico.
- También se puede usar un agente que enmascare el sabor salado. Los ejemplos de agentes que enmascaran el sabor salado incluyen sacarina sódica (E954), encía arábica/acacia (E414), aspartato (E951) y neohesperidina dihidrochalcona (E0959) o mezclas de los mismos. La cantidad de agente enmascarador del sabor salado necesaria para conseguir un sabor agradable depende de la intensidad del agente. Comúnmente, es apropiado del 1 al 6% en peso de agente enmascarador del sabor salado. Preferiblemente, se usa del 2% al 5% en peso de agente enmascarador del sabor salado, particularmente, del 3 al 4% en peso. La cantidad exacta de aromatizante que es apropiada depende de la intensidad del agente enmascarador del sabor salado usado.
- Las composiciones preferidas según la invención son las que comprenden de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,2 a 0,6 g de cloruro sódico; de 0,1 a 0,3 g de bicarbonato sódico; de 0,02 a 0,1 g de cloruro potásico; un excipiente de, por ejemplo, estearato de magnesio y/o una celulosa microcristalina; 0,002 a 0,05 de acesulfamo potásico; un aromatizante y un enmascarador del sabor salado.
- Las composiciones preferidas alternativas según la invención son las que comprenden de 1,0 a 5 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,04 a 0,15 g de cloruro sódico; de 0,02 a 0,075 g de bicarbonato sódico; de 0,004 a 0,025 g de cloruro potásico; un excipiente de, por ejemplo, estearato de magnesio y/o una celulosa microcristalina; 0,0004 a 0,0125 g de acesulfamo potásico; un aromatizante y un enmascarador del sabor salado.
- Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención son para una administración oral. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención están en forma de comprimidos, nódulos, píldoras o pastillas. En una realización, pueden ser masticables o chupables.
- La invención también proporciona una composición farmacéutica comprimida que comprende polietilenglicol de peso molecular de 2.000 a 4.500 y uno o más electrolitos seleccionados entre cloruro sódico, bicarbonato sódico y cloruro potásico, para el tratamiento del estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales o la flatulencia; o para el lavado ortostático, la evacuación del colon o la limpieza del colon.
- Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención tienen las ventajas adicionales de que pueden ser elaboradas y envasadas de una manera conveniente. Por ejemplo, se pueden emplear las técnicas de elaboración y envasado usadas en la fabricación de comprimidos farmacéuticos.
- Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención se elaboran comúnmente mezclando todos los ingredientes en una forma en polvo y comprimiéndolos en la forma deseada.
- La invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica comprimida que comprende las etapas de:
- mezclar el polietilenglicol de peso molecular de 2.000 a 4.500 con uno o más electrolitos y, opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados entre: uno o más edulcorantes; uno o más agentes aromatizantes; uno o más excipientes; ácido ascórbico y/o una sal ascorbato; sulfato sódico; y otros componentes opcionales; y
 - comprimir la mezcla en una composición farmacéutica comprimida.
- Los procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas comprimidas son ampliamente conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Rudnic, E. y Schwartz, J.B. "Oral Solid Dosage Forms", capítulo 92, "Tablets", pp. 1615-1641, en Remington's, XIX Ed.

5 La invención también proporciona un procedimiento para tratar el estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales o la flatulencia, que comprende administrar una dosis eficaz de una composición farmacéutica comprimida según la invención a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. La invención proporciona en particular un procedimiento para tratar el estreñimiento en un mamífero.

La invención también proporciona un procedimiento para limpiar el colon de un mamífero mediante la administración de una dosis eficaz de una composición farmacéutica comprimida según la invención. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

10 La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica comprimida según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases o calambres intestinales, o la flatulencia en un mamífero. La invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica comprimida según la invención para la fabricación de un medicamento para limpiar el colon.

15 La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica comprimida según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el estreñimiento.

La invención proporciona además el uso de PEG para la fabricación de un medicamento para tratar el estreñimiento, siendo dicho medicamento una composición farmacéutica comprimida.

Los siguientes ejemplos no restrictivos ilustran la invención.

Ejemplos

20 **A. Formulaciones ejemplares:**

Formulación 1

Se mezclaron los siguientes ingredientes en forma de polvo:

Macrogol 3350	13,125 g
Cloruro sódico	0,3507 g
Bicarbonato sódico	0,1785 g
Cloruro potásico	0,0466 g
Acesulfamo K	0,010 g

25 La formulación 1a incluía además aromatizante de naranja en polvo (IFF N.º 17.02.1247; 11% en peso de la mezcla en polvo, es decir 1,508 g) y un enmascarador del sabor salado (3,45% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La Formulación 1b incluía además aroma de cola en polvo (IFF N.º 15.02.3366; 4,4% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,603 g) y enmascarador del sabor salado (3,45% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 1c incluía además aroma de limón y frambuesa en polvo (IFF N.º 10.84.8966; 1,5% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,206 g; NB, el aroma de limón y frambuesa incluye enmascarador del sabor salado).

30 El enmascarador del sabor salado fue el producto comercializado por IFF con el número 13.63.0145, que comprende el 6,8% de sacarina sódica (E954), el 4,6% de goma arábiga/acacia (E414), el 4,1% de aspartamo (E951) y el 0,09% de neohesperidina dihidrochalcona (E0959) y lactosa natural, e idénticas sustancias aromatizantes naturales.

35 Luego se comprimó la mezcla en polvo.

Formulación 2

Se mezclaron los siguientes ingredientes en forma de polvo:

Macrogol 3350	13,125 g
Cloruro sódico	0,3507 g

(continuación)

Bicarbonato sódico	0,1785 g
Cloruro potásico	0,0466 g
Acesulfamo K	0,010 g

5 La formulación 2a incluía además aromatizante de naranja en polvo (IFF N.º 15.02.9804; 2% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,264 g), enmascarador del sabor salado (4% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,548 g) y polvo efervescente (IFF N.º 17.43.6575; 10% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 1,371 g). La formulación 2b incluía además aroma de cola en polvo (IFF N.º 15.02.3366; 1,5% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,206 g), enmascarador del sabor salado (4% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,548 g) y polvo efervescente (IFF N.º 17.43.6575; 10% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 1,371 g).

10 El enmascarador del sabor salado fue el producto comercializado por IFF con el número 13.63.0145, que comprende el 6,8% de sacarina sódica (E954), el 4,6% de goma arábica/acacia (E414), el 4,1% de aspartamo (E951) y el 0,09% de neohesperidina dihidrochalcona (E0959) y lactosa natural, e idénticas sustancias aromatizantes naturales.

Luego se comprimió la mezcla en polvo.

Formulación 3

Se mezclaron los siguientes ingredientes en polvo:

Macrogol 3350	13,125 g
Sulfato sódico	0,9375 g
Cloruro sódico	0,3507 g
Bicarbonato sódico	0,1785 g
Cloruro potásico	0,0466 g
Acesulfamo K	0,010 g

15 La formulación 3a incluía además aromatizante de naranja en polvo (IFF N.º 17.02.1247; 11% en peso de la mezcla en polvo, es decir 1,508 g) y enmascarador del sabor salado (3,45% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 3b incluía además aroma de cola en polvo (IFF N.º 15.02.3366; 4,4% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,603 g) y enmascarador del sabor salado (3,45% en peso de la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g).
20 La formulación 3c incluía además aroma de limón y frambuesa en polvo (IFF N.º 10.84.8966; 1,5% en peso de la mezcla en polvo, es decir 0,206 g; NB, el aroma de limón y frambuesa en polvo incluye enmascarador del sabor salado).

25 El enmascarador del sabor salado fue el producto comercializado por IFF con el número 13.63.0145, que comprende el 6,8% de sacarina sódica (E954), el 4,6% de goma arábica/acacia (E414), el 4,1% de aspartamo (E951) y el 0,09% de neohesperidina dihidrochalcona (E0959) y lactosa natural, e idénticas sustancias aromatizantes naturales.

Luego se comprimió la mezcla en polvo.

B. Pruebas de sabor

30 Se comparó la aceptabilidad de las composiciones de la invención con las composiciones de la técnica anterior. Las composiciones de la técnica anterior usadas fueron las preparaciones de Movicol® obtenidas en Norgine Limited (Chaplin House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Middlesex UB9 6NS, RU). Se suministra como un polvo en sobres que contienen 13,8 g de polvo cada uno. Cada sobre contiene los siguientes ingredientes: Macrogol (polietilenglicol) 3350: 13,125 g; Cloruro sódico: 350,7 mg; bicarbonato sódico: 178,5 mg, y cloruro potásico: 46,6 mg. Se formó una solución de 125 ml mediante la adición de agua al contenido de un sobre.

35 En las pruebas de sabor, se administró a seis voluntarios sanos bien una toma de preparación de Movicol o una toma de formulación 1c. Cada uno de los seis voluntarios declaró que prefería el comprimido a la solución bebible.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica comprimida que comprende:
- polietilenglicol de peso molecular de 2.000 a 4.500, en la que el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5% en peso de la composición,
- 5 – uno o más electrolitos
- para su uso en el tratamiento del estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases y calambres intestinales, o la flatulencia; o para su uso en el lavado ortostático, la evacuación del colon o la limpieza del colon.
- 2.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 1, en la que los electrolitos se seleccionan entre cloruro sódico, bicarbonato sódico o cloruro potásico.
- 10 3.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende además uno o más edulcorantes.
- 4.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además uno o más agentes aromatizantes.
- 15 5.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,1 a 1,0 g de cloruro sódico; de 0,05 a 0,5 g de bicarbonato sódico; de 0,01 a 0,15 g de cloruro potásico y, opcionalmente, de 0,2 a 2 g de sulfato sódico.
- 20 6.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende de 1,5 a 5,5 g de PEG con un peso molecular de 2.500 a 4.500; de 0,0401 a 0,147 g de cloruro sódico; de 0,0204 a 0,0748 g de bicarbonato sódico; de 0,00533 a 0,0195 g de cloruro potásico y, opcionalmente, de 0,107 a 0,393 g de sulfato sódico.
- 7.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en una forma de unidad de toma que tiene una cantidad de 5 a 20 g de polietilenglicol, opcionalmente, en forma de dosis divididas.
- 25 8.- Una composición farmacéutica para su uso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en una forma de unidad de toma que tiene una cantidad de 200 a 300 g de polietilenglicol, opcionalmente, en forma de dosis divididas.
- 9.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica comprimida según lo descrito en la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
- 30 a) mezclar el polietilenglicol de peso molecular de 2.000 a 4.500 con uno o más electrolitos y, opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados entre: uno o más edulcorantes; uno o más agentes aromatizantes; uno o más excipientes; ácido ascórbico y/o una sal ascorbato; sulfato sódico; y otros componentes opcionales; y
- b) comprimir la mezcla en una composición farmacéutica comprimida.
- 35 10.- Uso de una composición farmacéutica comprimida según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para tratar el estreñimiento, la impactación fecal, la retención fecal, los gases o calambres intestinales, o la flatulencia.
- 11.- Uso de una composición farmacéutica comprimida según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para limpiar el colon.