

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 095**

21 Número de solicitud: 201090080

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **15.12.2010**

30 Prioridad:
30.07.2009 GB GB 0913295

43 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
08.10.2012

71 Solicitante/s:
NORGINE BV
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam Zuid-Oost, NL

72 Inventor/es:
SELDON, Chris;
PADFIELD, Dawn y
MORRISSEY, Frances

74 Agente/Representante:
Sugrañes Moliné, Pedro

54 Título: **MEJORAS EN Y RELATIVAS A COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS.**

57 Resumen:

Mejoras en y relativas a composiciones farmacéuticas.

La invención proporciona una solución en agua que comprende los siguientes componentes y concentraciones:

(a) N x (70 a 130) g/l de polietilenglicol (PEG) de peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;

(c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;

(d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;

(e) N x una cantidad de conservante;

(f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y

(g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;

donde N se encuentra entre 2 y 8.

La solución es un concentrado para dilución. Se diluye N veces con agua para proporcionar una solución de administración a un sujeto para el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal. Se proveen además soluciones, kits, dosis unitarias y métodos que comprenden o utilizan las soluciones.

ES 2 388 095 A1

DESCRIPCION

“Mejoras en y relativas a composiciones farmacéuticas”

5 La presente invención se refiere a soluciones para el tratamiento del estreñimiento o retención fecal. En particular, se refiere a concentrados para el uso en la preparación de soluciones que comprenden polietilenglicol (PEG) y electrolitos.

 El estreñimiento es una afección ampliamente diseminada que, generalmente, ocasiona incomodidad. La presencia física de heces retenidas en el colon y/o el
10 recto provoca una sensación de malestar y cefaleas. En casos extremos de estreñimiento prolongado, puede producirse disquecia por la presencia de heces endurecidas o materia fecal en el recto.

 Se han formulado numerosos tratamientos para el estreñimiento, entre ellos, la manipulación de la dieta (por ejemplo, el aumento del contenido de fibra de la
15 dieta y la eliminación de alimentos considerados causantes del estreñimiento), laxantes y enemas. Los laxantes son agentes que favorecen y ayudan a la defecación. Los laxantes osmóticos actúan para retener agua en el lumen del colon, a fin de contrarrestar la acción deshidratante normal del colon. Mediante la supresión de la acción deshidratante del colon, el laxante osmótico produce una corriente fecal
20 más blanda, más voluminosa y más fácil de expulsar.

 Una cantidad de tratamientos laxantes osmóticos actualmente en uso comprenden polietilenglicol (PEG) y electrolitos. Diversos de dichos productos de PEG/electrolitos se encuentran en el mercado en muchos países. Un ejemplo de dicho producto es MOVICOL (marca registrada de Edra AG, con licencia exclusiva
25 para el grupo de compañías Norgine, y comercializado en el Reino Unido por Norgine Limited, Chaplin House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, United Kingdom). MOVICOL se suministra en una bolsa que

contiene 13,8 g de polvo para la formulación de una solución oral. Cada bolsa contiene: 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol (PEG)) 3350; 0,3507 g de cloruro de sodio; 0,1785 g de bicarbonato de sodio; y 0,0466 g de cloruro de potasio. Esta es la dosis estándar de MOVICOL. Además, contiene saborizante y edulcorante. MOVICOL se ha comercializado desde 1995. MOVICOL PLAIN es esencialmente igual que MOVICOL, si bien no contiene saborizante ni edulcorante, de modo que para ajustar el contenido de potasio del edulcorante, contiene una cantidad levemente superior de cloruro de potasio. Cada bolsa de MOVICOL PLAIN contiene: 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol (PEG)) 3350; 0,3508 g de cloruro de sodio; 0,1786 g de bicarbonato de sodio; y 0,0502 g de cloruro de potasio. Cuando MOVICOL o MOVICOL PLAIN se prepara como una bebida con agua hasta un volumen de 125 mililitros, cada bolsa proporciona el equivalente de: 65 milimoles/litro de sodio; 53 milimoles/litro de cloruro; 17 milimoles/litro de bicarbonato; y 5,4 milimoles/litro de potasio.

Una dosis estándar de MOVICOL se suministra como una unidad de tratamiento en forma de polvo, en una bolsa. Se aconseja a los pacientes la combinación de los contenidos en polvo de una bolsa con agua, a fin de formar una bebida de 125 ml. En la práctica, se encuentra que la disolución puede llevar cierto tiempo. Es importante con una solución del tipo MOVICOL que el paciente no intente acelerar la disolución mediante el calentamiento, ya que esto conducirá a la descomposición del componente bicarbonato. El tiempo que lleva la disolución del polvo causa la ineficiencia en el contexto geriátrico u hospitalario, donde las soluciones son preparadas por profesionales de la salud. En el contexto doméstico de autoadministración, puede causar frustración en el paciente y riesgos de que el paciente tome una preparación disuelta de manera incompleta, lo que reduciría la eficacia del tratamiento. Las bolsas están hechas de un material laminado que consiste en cuatro capas: polietileno de baja densidad, aluminio, polietileno de baja densidad y papel.

Algunos pacientes tienen dificultad en la manipulación y la abertura de las bolsas. Las bolsas no son reutilizables.

Para el tratamiento del estreñimiento, se aconseja a los pacientes la toma de una bolsa disuelta hasta 125 ml, 1–3 veces al día, de acuerdo con la gravedad del estreñimiento. El tratamiento con MOVICOL habitualmente dura alrededor de 2 semanas. Hay varias situaciones en las cuales se recomienda MOVICOL para tratamientos más largos que 2 semanas, en particular, en pacientes que toman fármacos que causan estreñimiento (por ejemplo, opioides tales como morfina), o que sufren de una enfermedad que tiene estreñimiento asociado (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple (EM)). Habitualmente, para el tratamiento a largo plazo en dichas situaciones de tratamiento crónico, el número de dosis al día puede ajustarse a una o a dos.

Para el tratamiento de la retención fecal, el tratamiento recomendado es de 8 bolsas al día (cada una, disuelta hasta 125 ml), tomadas dentro de las 6 horas. El número de dosis puede ser necesario durante hasta 3 días.

Las bolsas de MOVICOL pueden ser proporcionadas en cajas de 2, 6, 8, 10, 20, 30, 50, 60 ó 100 bolsas. No todos los tamaños de cajas de envases son necesariamente comercializados a la vez. Ejemplos de cajas comercializadas son aquellas que contienen 6, 30 ó 100 bolsas en la caja (es decir, 6, 30 ó 100 dosis estándares). Las cajas tienen las siguientes dimensiones:

Envase de 6:

Tiene dimensiones de 14,5 cm x 3,7 cm x 13,0 cm, para obtener un volumen de 697,45 cm³ por envase, es decir, 116,24 cm³ por dosis estándar.

Envase de 30:

Tiene dimensiones de 14,5 cm x 9,0 cm x 13,0 cm, para obtener un volumen de 1696,50 cm³ por envase, es decir, 56,55 cm³ por dosis estándar.

Envase de 100:

Tiene dimensiones de 29,0 cm x 14,5 cm x 12,5 cm, para obtener un volumen de 5256,25 cm³ por envase, es decir, 52,56 cm³ por dosis estándar.

Cada bolsa mide aproximadamente 12 cm por 7 cm, y es plana, con un volumen de alrededor de 1 cm de espesor cuando está llena.

Debido a que muchos pacientes toman MOVICOL, o soluciones similares para el tratamiento del estreñimiento de forma crónica (es decir, durante períodos prolongados), es común la necesidad de almacenar estas grandes cajas de múltiples envases o bien en el hogar del paciente, o en una alacena de almacenamiento de fármacos del hospital o geriátrico. En el hogar del paciente o en un geriátrico u hospital, los productos medicinales deben ser almacenados de forma cuidadosa y segura, y el espacio de almacenamiento de productos medicinales es generalmente muy solicitado. La gran cantidad de espacio ocupado necesariamente por las cajas de múltiples envases puede ser costosa y causar dificultades.

Se conocen soluciones concentradas de algunos productos farmacéuticos para la disolución, y hay una pequeña cantidad en el mercado. A pesar de que hay campo para mejoras prácticas en el uso de las composiciones en polvo de PEG/electrólitos en el mercado, no se han desarrollado para su comercialización soluciones concentradas de PEG/electrólitos para la disolución de modo a obtener laxantes que contengan PEG. Se han propuesto soluciones concentradas para lavado, de PEG/sulfato de sodio (ver el documento WO 2005/049049 y el documento JP H1-132527), si bien ninguna de dichas soluciones ha sido comercializada. En el documento WO 2005/049049, se ha revelado que "las soluciones concentradas de polietilenglicol son químicamente estables, y no sostienen el crecimiento microbiano", y en consecuencia, no necesitan conservantes. En el documento JP H1-132527, se presenta información que muestra que en soluciones de 118 g/l de PEG 4000, 11,4 g/l de sulfato de sodio, 1,48 g/l de sulfato de potasio, 2,93 g/l de

cloruro de sodio y 3,37 g/l de bicarbonato de sodio, y soluciones con 1,5; 2 y 2,5 veces dichas concentraciones, "no hubo propagación de ningún microorganismo". Por lo tanto, se descubrió que no eran necesarios "ninguna esterilización ni conservantes agregados". Sin embargo, y en contraste con dichas publicaciones, los presentes inventores han hallado que una solución concentrada de PEG, cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio) sostiene el crecimiento microbiano a un alcance inaceptable.

Los presentes inventores han hallado que un conservante es esencial en soluciones que comprenden N x (70 a 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio; (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio; y (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio), donde N se encuentra en el rango de 2 a 8; por ejemplo, en soluciones que comprenden 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio; 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio; y 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio). La inclusión de una cantidad adecuada de un conservante apropiado en dicha solución permite la limitación o eliminación del crecimiento microbiano.

Por lo tanto, a fin de superar las dificultades mencionadas, se proporciona una solución en agua, que comprende los siguientes componentes, en las siguientes concentraciones:

- (a) N x (70 a 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
- (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
- (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) N x una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y

(g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;

donde N es un número en el rango de 2 a 8.

La solución es un concentrado para la dilución N veces con agua, a fin de proporcionar una solución para la ingestión que comprende los siguientes compo-
5 nentes, en las siguientes concentraciones:

(a) 70 a 130 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b) 1,6 a 4,0 g/l de cloruro de sodio;

(c) 0,2 a 0,6 g/l de cloruro de potasio;

10 (d) 0,6 a 2,2 g/l de bicarbonato de sodio;

(e) una cantidad de conservante;

(f) opcionalmente una cantidad de saborizante; y

(g) opcionalmente una cantidad de edulcorante.

Preferentemente, la solución concentrada está acompañada de instruccio-
15 nes que instruyen al usuario para la dilución con agua, N veces. No es necesario que N sea un número entero, si bien es el mismo número para cada componente. La dilución de una solución de volumen V N veces requiere el agregado de un volumen $(N-1) \times V$ de agua. Preferentemente, N es de 3 a 7; por ejemplo, de 4 a 6, por ejemplo, 5.

20 Preferentemente, la cantidad de PEG es $N \times (70 \text{ a } 120)$ g/l, más preferente- mente, $N \times (80 \text{ a } 120)$ g/l, más preferentemente, $N \times (95 \text{ a } 115)$ g/l, por ejemplo, $N \times 105$ g/l. Preferentemente, la cantidad de cloruro de sodio es $N \times (2,1 \text{ a } 3,5)$ g/l, más preferentemente, $N \times (2,4 \text{ a } 3,2)$ g/l, más preferentemente, $N \times (2,6 \text{ a } 3,0)$ g/l, por ejemplo, aproximadamente $N \times 2,8$ g, por ejemplo, $N \times 2,8056$ g/l. Preferente-
25 mente, la cantidad de cloruro de potasio es $N \times (0,28 \text{ a } 0,45)$ g/l, más preferente- mente, $N \times (0,32 \text{ a } 0,42)$ g/l, más preferentemente, $N \times (0,35 \text{ a } 0,40)$ g/l, por ejem- plo, aproximadamente $N \times 0,37$ g/l, por ejemplo, $N \times 0,3728$ g/l. Preferentemente, la

cantidad de bicarbonato de sodio es $N \times (1,1 \text{ a } 1,7) \text{ g/l}$, más preferentemente, $N \times (1,2 \text{ a } 1,6) \text{ g/l}$, más preferentemente, $N \times (1,35 \text{ a } 1,50) \text{ g/l}$, por ejemplo, aproximadamente $N \times 1,4 \text{ g/l}$, por ejemplo, $N \times 1,428 \text{ g/l}$.

A modo de ejemplo, la invención provee una solución concentrada en agua
5 que comprende los siguientes componentes, en las siguientes concentraciones:

- (a) 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- 10 (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

Las soluciones de la invención, preferentemente, están sustancialmente li-
15 bres de cualquier componente de sulfato. En particular, las soluciones de la invención, preferentemente, están sustancialmente libres de sulfato de sodio. En este contexto, la expresión “sustancialmente libre de cualquier componente de sulfato” debe considerarse con el significado de “libre de cualquier componente de sulfato agregado”. Pueden presentarse cantidades insignificantes de sales de sulfato en
20 otros componentes agregados, o en el agua utilizada en las soluciones. Dichas cantidades no son sustanciales en este contexto.

En el uso, la solución de la invención se diluye con agua adicional, de modo a proporcionar un medicamento para la bebida por un paciente. La solución de la invención, en consecuencia, puede considerarse un concentrado. En el uso, una
25 solución de la invención, por ejemplo, se diluye con aproximadamente cuatro veces su volumen de agua, de modo a generar una solución diluida a aproximadamente cinco veces. Por ejemplo, una unidad de 25 ml de la solución de concentrado puede

diluirse con desde 75 hasta 125 ml de agua, a fin de obtener una solución de 100 ml a 150 ml.

Una "solución", en el contexto de la presente invención, incluye cualquier mezcla resultante de la mezcla o combinación de los componentes (a) a (g) con agua, ya sea disueltos por completo, ya sea no disueltos por completo. En realiza-
5 ciones preferidas, los componentes (a) a (g) están disueltos por completo.

Se ha hallado que las soluciones de la invención son particularmente convenientes para el uso en la provisión de una o más de las siguientes ventajas:

1. Pueden prepararse en forma de la solución de medicamento para beber
10 en menos tiempo que las composiciones de polvo seco del arte previo.

2. Permiten el almacenamiento del medicamento en un menor volumen que aquel para las bolsas de polvo seco del arte previo.

3. Tienen una vida útil suficientemente larga para ser aceptable en un producto farmacéutico.

15 Estas ventajas se extienden a continuación:

1. Se ha hallado que las soluciones de la invención pueden ser diluidas hasta la concentración requerida para la ingestión en forma más rápida que los polvos secos del arte previo. La solución en la concentración para la ingestión se prepara esencialmente en forma instantánea una vez que la solución concentrada de la invención se mezcla con el agua de dilución. No hay demora en la disolución del polvo seco. La rápida preparación de la solución para ingestión reduce el tiempo necesario para la preparación del medicamento. La reducción del tiempo produce mejor eficiencia en el contexto geriátrico u hospitalario, donde las soluciones son preparadas por profesionales de la salud. En el contexto doméstico de la autoadministración, reduce el riesgo de frustración del paciente y mejora el cumplimiento del paciente con el tratamiento.
20
25

2. Una unidad de tratamiento puede ser provista en una unidad de recipiente. Los recipientes adecuados incluyen botellas, sacos, viales o tazas selladas. Dichos recipientes, en forma adecuada, tienen el volumen necesario para alojar la unidad de tratamiento. Preferentemente, no incluyen sacos de aire ni espacio desperdiciado significativo. De este modo, el espacio de almacenamiento se minimiza. Siempre que las unidades de recipientes tengan una forma apropiada para el envasado eficiente (por ejemplo, cilíndrica, de cubo o hexagonal, si bien son posibles muchas otras formas), y siempre que el volumen desperdiciado sea minimizado, una unidad de tratamiento puede almacenarse en un volumen sólo un poco mayor que su propio volumen. Por lo tanto, cuando una solución de la invención comprende 525 g de PEG 3350 por litro y N es 5, entonces se necesitan 25 ml para proporcionar 13,125 g de PEG en una dosis estándar, y en el almacenamiento, esto ocupará (con su recipiente) sólo una cantidad levemente superior a 25 cm³, por ejemplo, 30 cm³. Esto representa un ahorro de espacio de alrededor del 20 cm³, en comparación con el espacio de almacenamiento de más de 50 cm³ necesario por unidad de tratamiento (es decir, por dosis estándar) que se menciona anteriormente en relación con las bolsas de polvo seco que comprenden la misma cantidad de ingredientes.

La solución de la invención puede ser suministrada en un recipiente que tiene un volumen propuesto para múltiples unidades de tratamiento. La invención, en consecuencia, provee además un recipiente que contiene suficiente solución para cualquier cantidad conveniente de unidades de tratamiento. Por ejemplo, el recipiente puede proporcionar 1, 2, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 75, 80 ó 100 unidades de tratamiento. A modo de ejemplo, si una solución de la invención comprende 525 g de PEG 3350 por litro, y se necesitan 25 ml para proporcionar 13,125 g de PEG en una dosis estándar, entonces un recipiente puede proporcionar 25 ml, 50 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 300 ml, 375 ml, 500 ml,

625 ml, 750 ml, 875 ml ó 1 l de solución. Por ejemplo, un recipiente puede contener una o más unidades de tratamiento de solución, donde cada unidad de tratamiento tiene un volumen de 20 a 50 ml, por ejemplo, 25 ml, o donde cada unidad de tratamiento tiene un volumen de 7,5 a 25 ml, por ejemplo, 12,5 ml. A modo de ejemplo, un recipiente (por ejemplo, una botella) de la invención proporciona 100 ml, 150 ml, 250 ml o 500 ml de solución de la invención.

Los recipientes adecuados incluyen botellas, por ejemplo, con un cierre para que pueda volverse a cerrar. Un cierre para que pueda volverse a cerrar puede ser a prueba de niños. Un cierre para que pueda volverse a cerrar puede tener un sello de garantía. Los recipientes pueden estar hechos, por ejemplo, de vidrio o plástico, tal como polietilentereftalato (PET). Pueden tener una forma circular en la sección transversal, por ejemplo, pueden ser un cilindro circular recto. Pueden ser transparentes, translúcidos u opacos; además, los recipientes pueden ser coloreados, por ejemplo, de color ámbar.

Considerando nuevamente una unidad de tratamiento de 25 ml que proporciona 13,125 g de PEG en una dosis estándar, entonces se proporcionan 20 unidades de tratamiento en un recipiente de 500 ml de volumen. El recipiente puede ser diseñado con una forma que ocupe el mínimo espacio innecesario y, por lo tanto, las 20 unidades de tratamiento pueden almacenarse en un volumen de solo un poco más de 500 cm³. Es decir, que ocupan sólo una cantidad levemente superior a 25 cm³ cada una. Esto representa un ahorro de espacio de alrededor de 20 cm³, en comparación con el espacio de almacenamiento de más de 50 cm³ necesario por dosis estándar mencionado anteriormente en relación con las bolsas de polvo seco que comprenden la misma cantidad de ingredientes.

Asimismo, un recipiente que contiene múltiples unidades de tratamiento tiene, además, ventajas prácticas y ambientales, en términos de su facilidad de uso y

de la generación de menos desecho que las múltiples bolsas. Dicho recipiente puede ser potencialmente reutilizado o reciclado, algo que no es posible con las bolsas.

3. Como se menciona con anterioridad, en contraste con el arte publicado, los presentes inventores han hallado que, en soluciones que comprenden N x (70 a
5 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio; (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio; y (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio), cuando N se encuentra en el rango de 2 a 8; por ejemplo, 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio; 1,0 a 3,0 g/l de
10 cloruro de potasio y 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio), un conservante es esencial. La inclusión de una cantidad adecuada de un conservante apropiado en dicha solución permite la limitación o eliminación del crecimiento microbiano, y, en consecuencia, el logro de una vida útil o de almacenamiento aceptable.

15 Diversas farmacopeas nacionales y regionales establecen criterios que deben cumplir las preparaciones orales en relación con su propensión a sostener el crecimiento de microorganismos. Por ejemplo, a fin de cumplir con los criterios de la Farmacopea Europea para una preparación oral, una solución debe satisfacer los siguientes criterios: una caída de 3 unidades log en la cantidad de microorganismos
20 viables para bacterias durante 14 días (típicamente evaluado usando *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, donde la caída se requiere para cada una de ellas), y una caída de 1 unidad log para levaduras y mohos durante 14 días (típicamente evaluado usando *Candida albicans* y *Aspergillus niger*). Además, para bacterias y levaduras/mohos, en consecuencia, no debe haber incremento de 14 días a 28 días. Se ha hallado que, en una solución que comprende
25 N x (70 a 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio; (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio; y

(d) $N \times (0,6 \text{ a } 2,2)$ g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio), donde N se encuentra en el rango de 2 a 8; por ejemplo, una solución que comprende 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio; 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio y 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio (y sin sulfato de sodio), el contenido de crecimiento de levaduras y mohos no cumple con estos criterios si no se incluye un conservante eficaz.

Se conocen diversos conservantes para el uso en preparaciones orales líquidas. Ejemplos de dichos conservantes incluyen propil parabeno sódico, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, alcohol bencílico y fenoxietanol. Otros conservantes conocidos para el uso en preparaciones orales líquidas (que incluyen alimentos) comprenden ácido benzoico, ácido dehidroacético, ácido sórbico, bronopol, propilenglicol y gliceril triacetato. Los alcoholes se usan como conservantes en algunas preparaciones.

El componente conservante puede comprender uno, dos o más conservantes. El conservante puede ser (i) un componente separado de los otros componentes de la solución y mezclado con ellos; (ii) una parte constituyente de un componente saborizante (f), un componente edulcorante (g) u otro componente de una solución de la invención; o (iii) tanto (i) como (ii).

Los conservantes particularmente preferidos son aquellos que son activos o que no se degradan con el tiempo a pH alcalino. Los conservantes preferidos incluyen propil parabeno sódico, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, alcohol bencílico, fenoxietanol, propilenglicol, gliceril triacetato y combinaciones de dos o más de estos. Se prefieren, en particular, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, alcohol bencílico y fenoxietanol, y combinaciones de dos o más de estos. Los conservantes apropiados pueden ser provistos en forma de sales, por ejemplo, sales de sodio. En las soluciones de la invención, preferentemente, un conservante no es proporcionado como una sal; si un conservante es proporcionado como una sal,

entonces puede ser necesario ajustar los componentes electrólitos (b) a (d) de manera que la concentración total de cada electrólito permanezca en el nivel necesario. Por ejemplo, si se usa un conservante en forma de una sal de sodio, puede ser necesario reducir la cantidad de cloruro de sodio presente.

5 Es importante que la concentración de conservante en cualquier formulación oral no exceda las concentraciones seguras recomendadas para el uso oral. Para una preparación oral que será suministrada a un paciente varias veces por día, es importante que la concentración acumulativa de conservante sea suficientemente baja, de modo a no exceder las concentraciones de ingesta diaria recomendadas.

10 Los conservantes preferidos tienen concentraciones ADI (sigla en inglés de “ingesta diaria aceptable”) confirmadas por organismos reguladores adecuados, por ejemplo, la EFSA (*European Food Safety Authority* (Autoridad Europea de Seguridad de Alimentos)). Se prefieren, en particular, metil parabeno, etil parabeno, alcohol bencílico, y combinaciones de dos o más de estos.

15 Para las soluciones de la presente invención, se ha hallado que el conservante puede presentarse en una concentración desde 0,5 hasta 10 g por litro de solución (es decir, 0,05 a 1% p/v), por ejemplo, 1,5 a 7,0 g por litro de solución (es decir, 0,15 a 0,7% p/v). A modo de ejemplo, un conservante puede presentarse en una concentración de 1,0 a 5,0 g por litro de solución (es decir, 0,1 a 0,5% p/v), por
 20 ejemplo, 2,0 a 4,0 g por litro de solución (es decir, 0,2 a 0,4% p/v). Por ejemplo, un conservante puede presentarse en una concentración de $N \times (0,1 \text{ a } 2,0)$ g por litro de solución, por ejemplo, de $N \times (0,3 \text{ a } 1,4)$ g por litro de solución, por ejemplo, de $N \times (0,2 \text{ a } 1,0)$ g por litro de solución, por ejemplo, $N \times (0,4 \text{ a } 0,8)$ g por litro de solución.

25 Ciertos conservantes tienen limitada solubilidad en agua. La eficacia de un conservante puede ser mejorada mediante la inclusión de un agente solubilizador. Ejemplos de agentes solubilizadores incluyen alcohol bencílico, fenoxietanol y pro-

pilenglicol. Un agente solubilizador puede ser (i) un componente separado de los otros componentes de la solución, y en mezcla con ellos; (ii) una parte constituyente de un componente conservante (e), de un componente saborizante (f), de un componente edulcorante (g) u otro componente de una solución de la invención; o (iii) tanto (i) como (ii). Es importante que la concentración de un agente solubilizador en cualquier formulación oral no exceda las concentraciones seguras recomendadas.

En una realización preferida, un conservante comprende 20–30% en peso (en relación con el peso del conservante) de parabeno (que puede ser un parabeno solo o una mezcla de parabenos), y 70–80% en peso de solubilizador. En consecuencia, se prefiere, en una realización, que una solución de la invención incluya uno o ambos de metil parabeno y etil parabeno, y alcohol bencílico. En una realización, una solución de la invención incluye uno o ambos de metil parabeno y etil parabeno, y fenoxietanol.

Por lo tanto, los conservantes adecuados deben cumplir con múltiples criterios: deben ser activos y/o no degradarse con el tiempo a pH alcalino, y deben ser suficientemente eficaces para cumplir con los criterios de farmacopeas nacionales y regionales en relación con el crecimiento de microorganismos cuando se utilizan en una cantidad segura para el consumo humano.

Se ha hallado que una combinación de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico es particularmente eficaz como un componente conservante en una solución de la invención (que no contiene sulfato de sodio), y que se logra la conservación antimicrobiana eficaz con una concentración particularmente baja de conservante. Preferentemente, una solución de la invención incluye los tres componentes de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico. Por ejemplo, pueden presentarse en una relación en peso de metil parabeno:etil parabeno: alcohol bencílico de 1 a 3:1:5 a 12, por ejemplo, 1,5 a 2,5:1:7 a 9; por ejemplo, en la relación 18:9:73. Se ha hallado que una combinación de metil parabeno, etil parabeno y

alcohol bencílico es particularmente eficaz en la prevención del crecimiento de *Aspergillus niger*. Este moho puede ser en particular desafiante en soluciones de alta osmolalidad, por ejemplo, en soluciones concentradas tales como aquellas de la invención.

5 Preferentemente, una combinación de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico se presenta en una concentración desde $N \times (0,3 \text{ a } 1,4)$ g por litro de solución, preferentemente, de 1,5 a 7,0 g por litro de solución (es decir, 0,15 a 0,70% p/v), preferentemente, de 2,0 a 7,0 g por litro de solución (es decir, 0,20 a 0,70% p/v), por ejemplo, (en particular, cuando una solución comprende un sabor
10 de jugo de naranja), de 2,5 a 7,0 g por litro de solución (es decir, 0,25 a 0,7% p/v), por ejemplo, 2,5 a 5,0 g por litro de solución (es decir, 0,25 a 0,5% p/v). Una solución preferida comprende 2,5 g o 3,5 g de una combinación de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico por litro, por ejemplo, 2,5 g o 3,5 g por litro de una combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y alcohol bencílico (73%),
15 donde el % en peso se basa en el peso del componente conservante.

Por lo tanto, una solución concentrada preferida de la invención comprende:

- (a) $N \times (70 \text{ a } 130)$ g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
 - (b) $N \times (1,6 \text{ a } 4,0)$ g/l de cloruro de sodio;
 - 20 (c) $N \times (0,2 \text{ a } 0,6)$ g/l de cloruro de potasio;
 - (d) $N \times (0,6 \text{ a } 2,2)$ g/l de bicarbonato de sodio;
 - (e) $N \times (0,3 \text{ a } 1,4)$ g/l de conservante que comprende metil parabeno, etil parabeno o alcohol bencílico, o una mezcla de dos o más de estos;
 - (f) opcionalmente $N \times$ una cantidad de saborizante; y
 - 25 (g) opcionalmente $N \times$ una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

Por ejemplo, una solución concentrada preferida de la invención comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- 5 (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) 1,5 a 7,0 g/l de conservante que comprende metil parabeno, etil parabeno o alcohol bencílico, o una mezcla de dos o más de estos;
- 10 (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

Además, se ha hallado que las combinaciones de metil parabeno, etil parabeno y fenoxietanol tienen buena eficacia como conservante en una solución de la invención (que no contiene sulfato de sodio). Por ejemplo, una solución de la invención incluye los tres componentes de metil parabeno, etil parabeno y fenoxietanol. Por ejemplo, los componentes pueden presentarse en una relación en peso de metil parabeno:etil parabeno:fenoxietanol de 1 a 3:1:5 a 12, por ejemplo, 1,2 a 2,5:1:7 a 9; por ejemplo, en la relación 18:9:73, ó 15:10:75.

Una combinación de metil parabeno, etil parabeno y fenoxietanol puede presentarse en una concentración de $N \times (1,0 \text{ a } 2,0 \text{ g})$ por litro de solución, preferentemente, de 5,0 a 10 g por litro de solución (es decir, 0,5 a 1,0% p/v), por ejemplo, 5,0 a 8,0 g por litro de solución (es decir, 0,5 a 0,8% p/v). Por ejemplo, una solución comprende 5,0 g de una combinación de metil parabeno, etil parabeno y fenoxietanol por litro, por ejemplo, 5,0 g por litro de una combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y fenoxietanol (73%), donde el % en peso se basa en el peso del componente conservante.

En una realización adicional, una solución concentrada de la invención comprende:

- (a) N x (70 a 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
 - 5 (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
 - (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
 - (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;
 - (e) N x (2,0 a 2,0) g/l del conservante que comprende metil parabeno, etil parabeno o fenoxietanol, o una mezcla de dos o más de estos;
 - 10 (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
 - (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

Por ejemplo, una solución concentrada en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- 15 (a) 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;
- 20 (e) 5,0 a 10,0 g/l de conservante que comprende metil parabeno, etil parabeno o fenoxietanol, o una mezcla de dos o más de estos;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

El polietilenglicol (PEG) utilizado en las soluciones de la invención tiene un peso molecular promedio (por ejemplo, un peso molecular promedio en peso) de 2500 Da a 4500 Da. El PEG puede tener un peso molecular promedio de 3000 a 4000. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000, como se define en

las farmacopeas nacionales. Otros ejemplos de PEG adecuados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen algunos tipos de Macrogol, por ejemplo, Macrogol 4000. Opcionalmente, el PEG utilizado en las composiciones de la invención puede comprender do o más compuestos de PEG diferentes.

5 De acuerdo con el peso molecular del PEG en una solución de la invención, el límite superior de concentración del PEG puede estar limitado por la solubilidad en agua del PEG. Para ciertos valores de N, es necesario que el factor (70 a 130) g en la cantidad $N \times (70 \text{ a } 130) \text{ g/l}$ se encuentre más cerca del extremo inferior del rango (70 a 130) g por razones de solubilidad. Las soluciones de la invención, por lo
10 tanto, comprenden, preferentemente, PEG en una cantidad de 350 a 600 g por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 400, 450 ó 500 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 600, 575 ó 550 g por litro; por ejemplo, 500 a 550 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender 525 g de PEG por litro, por ejemplo, 525 g de PEG 3350 por litro.

15 Las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden cloruro de sodio en una cantidad de 8,0 a 20 g por litro de solución por preparar, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 10, 11, 12 ó 13 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 18, 17, 16 ó 15 g por litro; por ejemplo, 13 a 15 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender aproxi-
20 madamente 14 g de cloruro de sodio por litro, por ejemplo, 14,028 g por litro.

Las soluciones de la invención comprenden, preferentemente, cloruro de potasio en una cantidad de 1,0 a 3,0 g por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 1,2; 1,4; 1,6; 1,7 ó 1,8 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 2,7; 2,5; 2,3; 2,1 ó 2,0 g por litro; por ejemplo, 1,6 a 2,1 g por
25 litro, por ejemplo, 1,8 a 1,9 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender 1,864 g de cloruro de potasio por litro. Una solución alternativa de la invención puede comprender 1,268 o 2,008 g de cloruro de potasio por litro.

En una forma de realización, puede proporcionarse el contenido de ion potasio por medio de una sal de potasio que no sea cloruro de potasio.

Las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden bicarbonato de sodio (también conocido como hidrógeno carbonato de sodio) en una cantidad
5 de 3,0 a 11 g por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 5,0; 6,0; 6,5 ó 7,0 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 10; 9,0; 8,0 ó 7,5 g por litro; por ejemplo, 6,5 a 8,0 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender aproximadamente 7,1 g por litro, por ejemplo, 7,140 g por litro.

10 En una solución de la invención, la relación en peso de los componentes PEG, cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio es preferentemente, de alrededor de 13,125 (PEG):0,3507 (NaCl):0,0466 (KCl):0,1785 (NaHCO₃), es decir, aproximadamente 282 (PEG):7,5 (NaCl):1 (KCl):3,8 (NaHCO₃). Por ejemplo, puede encontrarse dentro de los rangos de 250 a 450 (PEG):5 a 15 (NaCl):1 (KCl):3
15 a 7,5 (NaHCO₃), por ejemplo 250 a 300 (PEG):5 a 10 (NaCl):1 (KCl):3 a 5 (NaHCO₃), por ejemplo, dentro de los rangos de 275 a 285 (PEG):7 a 8 (NaCl):1 (KCl):3,6 a 4,0 (NaHCO₃).

En otra realización de una solución de la invención, la relación molar de los iones individuales en los componentes cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicar-
20 bonato de sodio es, preferentemente, de alrededor de 65 (Na⁺):53 (Cl⁻):5,0 (K⁺):17 (HCO₃⁻), es decir, de alrededor de 13 (Na⁺):10,6 (Cl⁻):1 (K⁺):3,4 (HCO₃⁻). Por ejemplo, puede encontrarse dentro de los rangos de 11 a 15 (Na⁺):8 a 13 (Cl⁻):1 (K⁺):2,8 a 4,0 (HCO₃⁻), por ejemplo, dentro de los rangos de 12 a 14 (Na⁺):9 a 11 (Cl⁻):1 (K⁺):3,2 a 3,6 (HCO₃⁻).

25 La invención provee una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

(a) N x (16 a 52) mmol/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b1) N x (34 a 94) mmol/l de sodio presente como iones de sodio;

(b2) N x (2,7 a 8,0) mmol/l de potasio presente como iones de potasio;

5 (c) N x (30 a 76) mmol/l de iones de cloruro;

(d) N x (7 a 26) mmol/l de iones de bicarbonato;

(e) N x una cantidad de conservante;

(f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y

(g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;

10 donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

La solución es un concentrado para la dilución con agua N veces, de manera de proporcionar una solución para la ingestión que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

15 (a) 16 a 52 mmol/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b1) 34 a 94 mmol/l de sodio, presente como iones de sodio;

(b2) 2,7 a 8,0 mmol/l de potasio, presente como iones de potasio;

(c) 30 a 76 mmol/l de iones de cloruro;

(d) 7 a 26 mmol/l de iones de bicarbonato;

20 (e) una cantidad de conservante;

(f) opcionalmente una cantidad de saborizante; y

(g) opcionalmente una cantidad de edulcorante.

Preferentemente, la solución concentrada está acompañada de instrucciones que instruyen al usuario para la dilución con agua, N veces. No es necesario que N sea un número entero, si bien es el mismo número para cada componente. La dilución de una solución de volumen V N veces requiere el agregado de un vo-

25

lumen $(N-1) \times V$ de agua. Preferentemente, N es de 3 a 7; por ejemplo, de 4 a 6, por ejemplo, 5.

Preferentemente, la concentración de PEG es $N \times (28 \text{ a } 36)$ mmol/l, por ejemplo, $N \times 31,3$ mmol/l. Preferentemente, la concentración de iones de sodio es $N \times (49 \text{ a } 80)$ mmol/l, más preferentemente, $N \times (60 \text{ a } 70)$ mmol/l, por ejemplo, $N \times 65$ mmol/l. Preferentemente, la concentración de iones de potasio es $N \times (3,8 \text{ a } 6,0)$ mmol/l, más preferentemente, $N \times (5,1 \text{ a } 5,7)$ mmol/l, por ejemplo, $N \times 5,4$ mmol/l. Preferentemente, la concentración de iones de cloruro es $N \times (40 \text{ a } 66)$ mmol/l, más preferentemente, $N \times (47 \text{ a } 59)$ mmol/l, por ejemplo, $N \times 53$ mmol/l. Preferentemente, la concentración de iones de bicarbonato es $N \times (13 \text{ a } 20)$ mmol/l, más preferentemente, $N \times (15 \text{ a } 19)$ mmol/l, por ejemplo, $N \times 17$ mmol/l.

Por ejemplo, la invención provee una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- 15 (a) 78 a 240 mmol/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b1) 173 a 473 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (b2) 13 a 40 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- (c) 150 a 382 mmol/l de iones de cloruro;
- 20 (d) 36 a 131 mmol/l de iones de bicarbonato;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

Las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden sodio presente como iones de sodio en una cantidad de 173 a 473 mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 231, 259, 282 ó 305 mmol por litro, y el límite superior es, independientemente, 427, 398, 369 ó 345 mmol por litro;

por ejemplo, 305 a 345 mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender aproximadamente 325 mmol de sodio, presente como iones de sodio por litro.

En una realización, las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden potasio, presente como iones de potasio en una cantidad de 14 a 43 mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 17, 23 ó 26 mmol por litro, y el límite superior es, independientemente, 39, 34 ó 29 mmol por litro; por ejemplo, de 26 a 29 mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender aproximadamente 27 mmol de potasio presente como iones potasio, por litro.

En otra realización, las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden potasio presente como iones de potasio en una cantidad de 13 a 40 mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 16, 19, 21, 23 ó 24 mmol por litro, y el límite superior es, independientemente, 36, 34, 31, 28 ó 27 mmol por litro; por ejemplo, 21 a 28 mmol por litro, por ejemplo, de 24 a 25 mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender alrededor de 25 mmol de potasio presente como iones de potasio por litro.

Las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden iones de cloruro en una cantidad de 150 a 382 mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 187, 207, 226 ó 245 mmol por litro, y el límite superior es, independientemente, 344, 325, 305 ó 284 mmol por litro; por ejemplo, de 246 a 281 mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender alrededor de 265 mmol de iones de cloruro por litro.

Las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden iones de bicarbonato en una cantidad de 36 a 131 mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango donde el límite inferior es 60, 71, 77 ó 83 mmol por litro y el límite superior es, independientemente, 119, 107, 95 ó 89 mmol por litro; por ejemplo, 77 a

95 mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender alrededor de 85 mmol por litro.

Las soluciones de la invención, en forma opcional, comprenden uno o más saborizantes. Los saborizantes ayudan a la preparación de las soluciones en su forma diluida para ingestión, más aceptables para ciertos pacientes.

La concentración exacta de saborizante necesaria depende de la intensidad de sabor deseada, y de la naturaleza y concentración del sabor en cuestión. Habitualmente, un saborizante puede presentarse en una concentración de N x (0,2 a 2) g por litro, por ejemplo, 1 a 10 g por litro, por ejemplo, de 1 a 5 g por litro, especialmente, de 2 a 4 g por litro, por ejemplo, 3,2 g por litro. Ejemplos de sabores que pueden usarse incluyen naranja, lima-limón, limón, cítrico, chocolate, frutas tropicales, aloe vera, té, frutilla, pomelo, cassis, ananá y vainilla. Los sabores preferidos son los sabores de jugo de naranja y frutas tropicales. Además, puede usarse sabor cítrico.

Dichos saborizantes y otros adecuados pueden obtenerse de diversos fabricantes y proveedores de sabores, por ejemplo, de International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP), Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN) o S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, United Kingdom).

Las soluciones de la invención pueden comprender uno o más edulcorantes. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfame potásico (acesulfame K), sucralosa y sacarina y sus combinaciones. Por ejemplo, las soluciones de la invención pueden comprender uno o ambos de sucralosa y acesulfame potásico (acesulfame K). Habitualmente, el edulcorante puede presentarse en una concentración de N x (0,02 a 0,2) g por litro, por ejemplo, 0,1 a 1 g por litro.

En una realización, el acesulfame K se presenta en una cantidad de $N \times (0,04 \text{ a } 0,12)$ g por litro, preferentemente, $0,20 \text{ a } 0,60$ g por litro, preferentemente, dentro de un rango en el cual el límite inferior es $0,20$; $0,30$ ó $0,35$ g por litro, y el límite superior es, independientemente, $0,60$; $0,50$ ó $0,45$ g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender $0,40$ g de acesulfame K por litro.

En una realización, las soluciones de la invención, preferentemente, comprenden iones de acesulfame en una cantidad de $1,0 \text{ a } 3,0$ mmol por litro, preferentemente, dentro de un rango en el cual el límite inferior es $1,0$; $1,5$ ó $1,7$ mmol por litro y el límite superior es, independientemente, $3,0$; $2,5$ ó $2,2$ mmol por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender alrededor de $2,0$ mmol de iones de acesulfame por litro.

En una realización, la invención provee una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) $N \times (16 \text{ a } 52)$ mmol/l de PEG con un peso molecular promedio de $2500 \text{ a } 4500$;
- (b1) $N \times (34 \text{ a } 94)$ mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c1) $N \times (2,7 \text{ a } 8,0)$ mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- (b2) $N \times (30 \text{ a } 76)$ mmol/l de iones de cloruro;
- (d) $N \times (7 \text{ a } 26)$ mmol/l de iones de bicarbonato;
- (e) $N \times$ una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente $N \times$ una cantidad de saborizante; y
- (g1) $N \times (0,29 \text{ a } 0,45)$ mmol/l de iones de acesulfame;
- (g2) opcionalmente $N \times$ una cantidad de edulcorante adicional;

donde N se encuentra en el rango de $2 \text{ a } 8$.

La solución es un concentrado para la dilución con agua N veces, de manera de proporcionar una solución para la ingestión que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 16 a 52 mmol/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b1) 34 a 94 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c1) 2,7 a 8,0 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- 5 (b2) 30 a 76 mmol/l de iones de cloruro;
- (d) 7 a 26 mmol/l de iones de bicarbonato;
- (e) una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente una cantidad de saborizante; y
- (g1) 0,29 a 0,45 mmol/l de iones de acesulfame;
- 10 (g2) opcionalmente una cantidad de edulcorante adicional.

Preferentemente, la solución concentrada está acompañada de instrucciones que instruyen al usuario para la dilución con agua N veces. No es necesario que N sea un número entero, si bien es el mismo número para cada componente. La dilución de una solución de volumen V N veces requiere el agregado de un volumen (N-1) x V de agua. Preferentemente, N es de 3 a 7; por ejemplo, de 4 a 6, por ejemplo, 5.

Por ejemplo, en una realización, la invención provee una solución en agua, que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 78 a 240 mmol/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 20 4500;
- (b1) 173 a 473 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c) 14 a 43 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- (b2) 150 a 382 mmol/l de iones de cloruro;
- (d) 36 a 131 mmol/l de iones de bicarbonato;
- 25 (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g1) 1,0 a 3,0 mmol/l de iones de acesulfame;

(g2) edulcorante adicional opcional.

En una realización de una solución de la invención, la relación molar de los iones individuales en los componentes cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y acesulfame K es, preferentemente, de alrededor de
 5 65 (Na⁺):53 (Cl⁻):5,4 (K⁺):17 (HCO₃⁻), es decir, alrededor de 12 (Na⁺):10 (Cl⁻):1 (K⁺):3 (HCO₃⁻). Por ejemplo, puede encontrarse dentro de los rangos de 10 a 14 (Na⁺):8 a 12 (Cl⁻):1 (K⁺):2,5 a 3,7 (HCO₃⁻), por ejemplo, dentro de los rangos 11 a 13 (Na⁺):9 a 11 (Cl⁻):1 (K⁺):2,9 a 3,3 (HCO₃⁻).

En una realización, la sucralosa se presenta en una cantidad de N x (0,012 a
 10 0,04) g por litro, preferentemente, 0,06 a 0,20 g por litro, preferentemente, dentro de un rango en el cual el límite inferior es 0,06; 0,08 ó 0,10 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 0,20; 0,18; 0,16 ó 0,14 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender 0,12 g de sucralosa por litro.

En una realización, la solución comprende tanto sucralosa como acesulfame
 15 potásico (acesulfame K). Preferentemente, el acesulfame K se presenta en una cantidad de 0,20 a 0,60 g por litro, y la sucralosa se presenta en una cantidad de 0,06 a 0,20 g por litro. Preferentemente, el acesulfame K se presenta en una cantidad dentro de un rango en el cual el límite inferior es 0,20; 0,30 ó 0,35 g por litro y el límite superior es, independientemente, 0,60; 0,50 ó 0,45 g por litro, y la sucralo-
 20 sa se presenta en una cantidad dentro de un rango en el cual el límite inferior es 0,06; 0,08 ó 0,10 g por litro y el límite superior es, independientemente, 0,20; 0,18; 0,16 ó 0,14 g por litro. Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender 0,40 g de acesulfame K por litro y 0,12 g de sucralosa por litro.

Las soluciones de la invención, preferentemente, están sustancialmente li-
 25 bres de iones de citrato añadidos. Los iones de citrato son provistos, por ejemplo, por el ácido cítrico y el citrato sódico. Algunos saborizantes frutales pueden contener intrínsecamente una pequeña cantidad de ácido cítrico. Dichas cantidades no

se consideran sustanciales en este contexto. Las soluciones de la invención, preferentemente, están sustancialmente libres de ácido añadido. Los iones de hidrógeno son provistos, por ejemplo, por ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico) o ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico). Algunos saborizantes 5
frutales pueden contener intrínsecamente pequeñas cantidades de ácidos orgánicos. Estas cantidades no se consideran sustanciales en este contexto. Las soluciones de la invención, preferentemente, tienen un pH de 8,0 a 11,0, preferentemente, 8,0 a 10,5, por ejemplo, 8,4 a 9,0. Las mediciones de pH pueden llevarse a cabo, por ejemplo, con un medidor de pH con compensación de temperatura Hanna
10 Instruments "pH ep".

La invención además provee un método para la preparación de una solución concentrada de la invención, que comprende la combinación de los siguientes componentes con agua, hasta las siguientes concentraciones:

- (a) N x (70 a 130) g/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 15
2500 a 4500;
 - (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
 - (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
 - (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;
 - (e) N x una cantidad de conservante;
 - 20 (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
 - (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

Por ejemplo, el método comprende la combinación de los siguientes componentes con agua, hasta las siguientes concentraciones:

- 25 (a) 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;

- (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- 5 (g) edulcorante opcional.

Conforme a la identidad del conservante, el saborizante opcional o el edulcorante opcional y las cantidades de los componentes, puede ser beneficioso entibiar la mezcla líquida durante el método de preparación del concentrado. Por ejemplo, puede ser beneficioso entibiar el agua (o una porción del agua) a fin de disolver el conservante antes de la combinación del conservante con uno o más de los otros componentes del concentrado. A fin de preparar un litro de una solución concentrada que comprende (a) 525 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500; (b) 14,028 g/l de cloruro de sodio; (c) 1,864 g/l de cloruro de potasio; (d) 7,140 g/l de bicarbonato de sodio; (e) 2,5 ó 3,5 g/l de conservante; (f) 3,2 g/l de saborizante; y (g) 0,52 g/l de edulcorante (por ejemplo, puede comprender 0,40 g/l de acesulfame K y 0,12 g/l de sucralosa), se necesitan aproximadamente 549 ml de agua.

En ciertos contextos, donde una solución concentrada debe usarse poco después de haber sido preparada, una solución concentrada podría no requerir un componente conservante agregado. En consecuencia, se provee una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) N x (70 a 130) g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- 25 (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
- (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
- (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;

- (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
 - (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

La solución es un concentrado para la dilución N veces con agua, para proporcionar una solución para la ingestión que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 70 a 130 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 1,6 a 4,0 g/l de cloruro de sodio;
- 10 (c) 0,2 a 0,6 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 0,6 a 2,2 g/l de bicarbonato de sodio;
- (f) opcionalmente una cantidad de saborizante; y
- (g) opcionalmente una cantidad de edulcorante.

Preferentemente, la solución concentrada está acompañada de instrucciones que instruyen al usuario para la dilución con agua N veces. No es necesario que N sea un número entero, si bien es el mismo número para cada componente. La dilución de una solución de volumen V N veces requiere la adición de un volumen $(N-1) \times V$ de agua. Preferentemente, N es de 3 a 7; por ejemplo, de 4 a 6, por ejemplo, 5.

Por ejemplo, dicha solución tiene los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 350 a 600 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;
- 25 (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;
- (f) saborizante opcional; y

(g) edulcorante opcional.

En todos los aspectos diferentes de aquellos en relación con el componente conservante añadido, la solución tiene los rasgos preferidos que se describen con anterioridad, en esta solicitud. Se proveen además recipientes y kits que comprenden dichas soluciones, y métodos de preparación de dichas soluciones.

Una realización preferida de una solución de la invención es una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 525 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- 10 (b) 14,028 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,864 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 7,140 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- 15 (g) edulcorante opcional.

Por ejemplo, el conservante puede presentarse en una concentración de 2,5 ó 3,5 g/l. Por ejemplo, el saborizante puede presentarse en una concentración de 3,2 g/l. Por ejemplo, el edulcorante puede presentarse en una concentración de 0,52 g/l (por ejemplo, puede comprender 0,40 g de acesulfame K y 0,12 g de sucralosa). Dicha solución, habitualmente, se diluye cinco veces para el uso.

Una realización preferida de una solución de la invención es una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 420 g/l de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- 25 (b) 11,2224 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,4912 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 5,712 g/l de bicarbonato de sodio;

- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

Por ejemplo, el conservante puede presentarse en una concentración de 2,0
5 ó 2,8 g/l. Por ejemplo, el saborizante puede presentarse en una concentración de
2,56 g/l. Por ejemplo, el edulcorante puede presentarse en una concentración de
0,416 g/l (por ejemplo, puede comprender 0,32 g de acesulfame K y 0,096 g de
sucralosa). Dicha solución habitualmente se diluye cuatro veces para el uso.

Como se describe anteriormente, en el uso, la solución de la invención se
10 combina con agua adicional para proporcionar un medicamento para ser bebido por
un paciente. Una solución de la invención, por ejemplo, es diluida con aproximada-
mente cuatro veces su volumen de agua, a fin de generar una solución diluida a
aproximadamente cinco veces (para el caso cuando $N = 5$). Por ejemplo, una uni-
dad de 25 ml de la solución puede ser diluida con 75 a 125 ml de agua de manera
15 de obtener una solución de 100 ml a 150 ml. En particular en el contexto doméstico,
no es posible o conveniente generalmente una dilución muy exacta. En las instruc-
ciones para el paciente, la etapa de dilución podría referirse como la dilución de una
unidad de 25 ml de solución (que podría denominarse "5 cucharaditas") con agua, a
fin de preparar una solución de 125 ml (que podría denominarse "aproximadamente
20 la mitad de un vaso de solución"). Por ejemplo, una unidad de 25 ml de solución se
diluye en 100 ml de agua a fin de obtener 125 ml de solución final para beber.

Una dosis típica es de 125 ml de solución diluida, y dicha dosis, preferente-
mente, contiene los ingredientes activos en las cantidades expuestas en la Tabla a
continuación (además de cualquier conservante, saborizante y edulcorante). Debido
25 a que la ausencia del edulcorante Acesulfame K en una solución MOVICOL PLAIN
hace necesario incrementar la cantidad de cloruro de potasio, se muestra un grupo
separado de cantidades para una solución "simple" (*plain*). En un contexto alternati-

vo (por ejemplo, para uso pediátrico, o en pacientes con constipación leve), una dosis típica es de 62,5 ml de solución diluida, y dicha dosis, preferentemente, contiene las cantidades alternativas de ingredientes activos que se muestran en la Tabla a continuación.

5

Componente	Cantidad/g por 125 ml		Cantidad/g por 62,5 ml	
	Con edulcorante/ saborizante	“simple”	Con edulcorante/ saborizante	“simple”
PEG 3350	13,1250	13,1250	6,563	6,563
Cloruro de sodio	0,3507	0,3508	0,1754	0,1754
Cloruro de potasio	0,0466	0,0502	0,0233	0,0251
Bicarbonato de sodio	0,1785	0,1786	0,0893	0,0893

Para la preparación de una dosis de 125 ml, un volumen apropiado de la solución concentrada de la invención se diluye con agua a fin de preparar 125 ml.

Por lo tanto, la invención además provee una unidad de tratamiento de una solución de la invención, donde la unidad de tratamiento tiene el volumen necesario para proporcionar 11 a 15 g de PEG cuando se diluye con agua hasta 125 ml. Una unidad de tratamiento alternativa de una solución de la invención tiene el volumen necesario para proporcionar 5,5 a 7,5 g de PEG cuando se diluye hasta 62,5 ml. Por ejemplo, una unidad de tratamiento tiene el volumen necesario para proporcionar los componentes en las cantidades expuestas en la tabla inmediatamente anterior.

15

Por ejemplo, una unidad de tratamiento puede ser de 10 a 50 ml de la solución concentrada de la invención. Por ejemplo, si una solución de la invención comprende 525 g de PEG 3350 por litro, entonces se necesitan 25 ml para proporcionar la cantidad de PEG expuesta en la tabla anterior. Una unidad de tratamiento, en consecuencia, tiene, preferentemente, de 20 a 40 ml, por ejemplo, 25 a 30 ml, en especial, 25 ml. Por lo tanto, la invención además provee una unidad de tratamiento

20

de 10 a 50 ml de la solución de la invención. Preferentemente, una unidad de tratamiento tiene de 20 a 40 ml, por ejemplo, 25 a 30 ml, en especial, 25 ml. Para el uso en un contexto alternativo (por ejemplo, para uso pediátrico o en pacientes con constipación leve) mencionado con anterioridad, todas las cantidades en una unidad de tratamiento se reducen a la mitad.

La invención provee una unidad de tratamiento que comprende 7,8 a 62,5 ml de agua, que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) N x (70 a 130) g/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
 - (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
 - (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
 - (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;
 - (e) N x una cantidad de conservante;
 - (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
 - (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.

Por ejemplo, una unidad de tratamiento puede comprender 10 a 50 ml de una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 350 a 600 g/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;

- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

En aspectos preferidos, la solución en una unidad de tratamiento tiene los rasgos mencionados con anterioridad en relación con las soluciones de la invención.

Una unidad de tratamiento puede comprender 7,8 a 62,5 ml, por ejemplo, 10 a 50 ml de una solución en agua que comprende los siguientes componentes en los siguientes pesos:

- 10 (a) 3,50 a 30 g de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 0,08 a 1,0 g de cloruro de sodio;
- (c) 0,01 a 0,15 g de cloruro de potasio;
- (d) 0,03 a 0,55 g de bicarbonato de sodio;
- 15 (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.

Una unidad de tratamiento preferida comprende 10 a 50 ml de una solución en agua que comprende los siguientes componentes en los siguientes pesos:

- 20 (a) 11 a 15 g de PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 0,3 a 0,4 g de cloruro de sodio;
- (c) 0,035 a 0,055 g de cloruro de potasio;
- (d) 0,15 a 0,25 g de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- 25 (f) saborizante opcional; y

(g) edulcorante opcional.

Una unidad de tratamiento preferida comprende 20 a 50 ml de solución en agua que comprende los siguientes componentes en los siguientes pesos:

- (a) 13,125 g de PEG con un peso molecular promedio de 3350;
- 5 (b) 0,3507 g cloruro de sodio;
- (c) 0,0466 g cloruro de potasio;
- (d) 0,1785 g bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- 10 (g) edulcorante opcional.

Dicha unidad de tratamiento se propone, por ejemplo, para la dilución con agua en un volumen que depende de la concentración de los ingredientes. Una unidad de tratamiento de 20 ml típicamente será combinada con 105 ml de agua; una unidad de tratamiento de 25 ml típicamente será combinada con 100 ml de
15 agua; una unidad de tratamiento de 30 ml típicamente será combinada con 95 ml de agua; una unidad de tratamiento de 40 ml típicamente será combinada con 85 ml de agua; y una unidad de tratamiento de 50 ml típicamente será combinada con 75 ml de agua.

Para el uso en un contexto alternativo (por ejemplo, para el uso pediátrico, o
20 en pacientes con constipación leve) mencionado con anterioridad, todas las cantidades en una unidad de tratamiento se reducen a la mitad. Por lo tanto, una unidad de tratamiento preferida alternativa comprende 10 a 25 ml de una solución en agua que comprende los siguientes componentes en los siguientes pesos:

- (a) 6,563 g de PEG con un peso molecular promedio de 3350;
- 25 (b) 0,01754 g de cloruro de sodio;

- (c) 0,0233 g de cloruro de potasio;
- (d) 0,0893 g de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional; y
- 5 (g) edulcorante opcional.

Dicha unidad de tratamiento se propone, por ejemplo, para la dilución con agua en un volumen que depende de la concentración de los ingredientes. Una unidad de tratamiento de 10 ml típicamente será combinada con 52,5 ml de agua; una unidad de tratamiento de 15 ml típicamente será combinada con 47,5 ml de
 10 agua; una unidad de tratamiento de 20 ml típicamente será combinada con 42,5 ml de agua; una unidad de tratamiento de 25 ml típicamente será combinada con 37,5 ml de agua.

Como se menciona con anterioridad, la invención provee un recipiente que contiene una solución de la invención. Por ejemplo, dicho recipiente puede conte-
 15 ner:

- (a) N x (10 a 16) g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) N x (0,26 a 0,44) g de cloruro de sodio;
- (c) N x (0,035 a 0,056) g de cloruro de potasio;
- 20 (d) N x (0,14 a 0,22) g de bicarbonato de sodio;
- (e) N x una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
- (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- (h) agua hasta un volumen V,

donde N es 1 a 80, V es 20 ml a 1000 ml, y V (en ml) es de modo tal que $V/N \leq 67,5$.

Por ejemplo, un recipiente puede contener:

- (a) $x \times 262,50$ g de polietilenglicol (PEG) 3350;
- 5 (b) $x \times 7,014$ g de cloruro de sodio;
- (c) $x \times 0,932$ g de cloruro de potasio;
- (d) $x \times 3,570$ g de bicarbonato de sodio;
- (e) $x \times$ una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente $x \times$ una cantidad de saborizante;
- 10 (g) opcionalmente $x \times$ una cantidad de edulcorante; y
- (h) agua a $x \times 500$ ml;

donde x es 0,5 a 2; por ejemplo, x es 0,5 ó 1.

Dicho recipiente, por ejemplo, puede contener:

- (a) 262,50 g de PEG 3350;
- 15 (b) 7,014 g de cloruro de sodio;
- (c) 0,932 g de cloruro de potasio;
- (d) 3,570 g de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional;
- 20 (g) edulcorante opcional; y
- (h) agua a 500 ml.

Un recipiente alternativo puede contener:

- (a) 131,25 g de PEG 3350;
- (b) 3,507 g de cloruro de sodio;
- 25 (c) 0,466 g de cloruro de potasio;

- (d) 1,785 g de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional;
- (g) edulcorante opcional; y
- 5 (h) agua a 250 ml.

Un recipiente alternativo puede contener:

- (a) 78,75 g de PEG 3350;
- (b) 2,1042 g de cloruro de sodio;
- (c) 0,2796 g de cloruro de potasio;
- 10 (d) 1,071 g de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- (f) saborizante opcional;
- (g) edulcorante opcional; y
- (h) agua a 150 ml.

15 Un recipiente alternativo puede contener:

- (a) 52,5 g de PEG 3350;
- (b) 1,4028 g de cloruro de sodio;
- (c) 0,1864 g de cloruro de potasio;
- (d) 0,714 g de bicarbonato de sodio;
- 20 (e) conservante;
- (f) saborizante opcional;
- (g) edulcorante opcional; y
- (h) agua a 100 ml.

En dichos recipientes, las cantidades e identidades preferidas de conservante, saborizante y edulcorante son aquellas que se describen con anterioridad en

25

relación con las soluciones de la invención, ajustadas donde sea necesario para la cantidad de agua en los recipientes.

Las soluciones de la presente invención, en forma opcional, presentadas en un recipiente que comprende múltiples unidades de tratamiento, preferentemente, se proveen con instrucciones para el uso. Las instrucciones pueden instruir al usuario para la dilución de un volumen establecido de la solución de la invención con un volumen establecido de agua. Por ejemplo, las instrucciones pueden instruir al usuario para la dilución de la solución hasta un volumen de 125 ml para el uso. Si la solución de la invención comprende 525 g de PEG 3350 por litro, entonces se necesitan 25 ml para proporcionar la cantidad de PEG expuesta en la tabla anterior, y las instrucciones pueden instruir al usuario para la dilución de 25 ml de la solución con 100 ml de agua. Veinticinco ml equivalen a 5 cucharaditas convencionales. Cien ml equivalen a "la mitad de un vaso de agua" convencional. Para el nivel de exactitud típicamente requerido para esta forma de medicación, las unidades aproximadas de volumen, tales como "cucharaditas" y "vasos", son en general adecuadas, y la información al paciente puede ser apropiadamente expresada. Para el uso en un contexto alternativo (por ejemplo, para el uso pediátrico o en pacientes con estreñimiento leve) mencionado con anterioridad, las instrucciones pueden instruir al usuario para la dilución de 12,5 ml de la solución con 50 ml de agua. Los 12,5 ml equivalen a 2,5 cucharaditas convencionales. Los 50 ml equivalen a un "un cuarto de vaso de agua" convencional.

La invención además provee un equipo que comprende un recipiente que contiene una solución de la invención junto con instrucciones, como se expone con anterioridad, por ejemplo, que instruyen al usuario para la dilución de un volumen establecido de la solución con un volumen particular de agua. La invención provee,

asimismo, un equipo que comprende un recipiente que contiene una solución de la invención junto con un accesorio de medición, para la medición de un volumen definido de la solución. Ejemplos de accesorios de medición abarcan tazas medidoras, cucharas medidoras, tubos medidores y jeringuillas. Si la solución de la invención comprende 525 g de PEG 3350 por litro, entonces se necesitan 25 ml para proporcionar la cantidad de PEG expuesta en la tabla anterior. Por lo tanto, el accesorio de medición, preferentemente, permite la medición de una unidad de tratamiento de 25 ml, de la botella.

El accesorio de medición puede adaptarse para adjuntarse al recipiente, por ejemplo, puede presentarse en forma de una tapa que se encaja al cierre del recipiente y se adhiere a este en el almacenamiento, y puede mantenerse en forma separada del recipiente para la medición de un volumen necesario de solución. El accesorio de medición puede tener un volumen de medición de modo tal que varios accesorios de medición llenos proporcionan el volumen de unidad de tratamiento requerido. Por ejemplo, para la provisión de un volumen de unidad de tratamiento de 25 ml, un accesorio de medición podría proporcionar la medición de un volumen de 25 ml, 12,5 ml (dos necesarias), 8,333 ml (tres necesarias), 6,25 ml (4 necesarias) o 5 ml (5 necesarias). Un accesorio de medición adecuado puede tener el volumen necesario como su capacidad total, o puede ser provisto con una o más líneas de graduación de modo de indicar el volumen necesario. En una realización, el accesorio de medición es una tapa que proporciona la medición de un volumen de unidad de 25 ml. Para el uso en un contexto alternativo (por ejemplo, para el uso pediátrico o en pacientes con constipación leve) mencionado con anterioridad, los volúmenes mencionados aquí se reducen a la mitad. Para la distribución y la venta, un recipiente puede ser suministrado en un envase externo, tal como un envase de

cartón. Pueden proporcionarse instrucciones en un medio, por ejemplo, papel, dentro del envase externo. Las instrucciones pueden estar impresas sobre el envase externo, o sobre el recipiente en sí mismo. Un envase de cartón puede contener el recipiente, un accesorio de medición e instrucciones.

5 La invención provee un método para la preparación de una solución para el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal, donde el método comprende la combinación de un volumen (por ejemplo, un volumen de unidad de tratamiento) de una solución de la invención con agua. La invención provee un método para la preparación de una solución laxante, que comprende la combinación de un volumen
10 (por ejemplo, un volumen de unidad de tratamiento) de una solución de la invención con agua. La invención además provee una solución laxante o una solución para el tratamiento de la retención fecal, que ha sido preparada mediante la combinación de una solución de la invención con agua.

Después de que una solución de la invención ha sido diluida mediante la
15 combinación con agua, la solución laxante resultante es adecuada para el uso en el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal. Por lo tanto, la presente invención además provee un método para el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal, que comprende la administración oral a un sujeto, de una solución laxante preparada mediante la combinación de una solución de la invención con agua. La invención
20 además provee una solución preparada mediante la combinación de una solución de la invención con agua, para el uso como un medicamento; por ejemplo, el medicamento puede ser para el uso en el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal. Una solución para el uso en un método de la invención tiene los rasgos preferidos que se describen anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

En un régimen preferido, se instruye a un paciente para la toma de 25 ml de una solución de la invención diluida en 100 ml de agua, 1–3 veces por día, en dosis divididas, de acuerdo con la respuesta individual o la gravedad del estreñimiento. Para el tratamiento de la retención fecal, se instruye a un paciente para la toma de
5 25 ml de una solución de la invención diluida en 100 ml de agua, 1–8 veces por día, de acuerdo con la respuesta individual o la gravedad de la retención fecal.

La invención provee además una solución en agua, de los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- 10 (a) 70 a 130 g/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 1,6 a 4,0 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 0,2 a 0,6 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 0,6 a 2,2 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante opcional;
- 15 (f) saborizante opcional; y
- (g1) sucralosa;
- (g2) edulcorante adicional opcional.

Se ha hallado que la solución tiene un sabor particularmente aceptable. Por ejemplo, la sucralosa puede presentarse en una cantidad de 0,012 a 0,04 g por litro, preferentemente, dentro de un rango en el cual el límite inferior es 0,012; 0,016 ó
20 0,020 g por litro, y el límite superior es, independientemente, 0,004; 0,036; 0,032 ó 0,028 g por litro. Por ejemplo, dicha solución puede comprender 0,024 g de sucralosa por litro. La solución puede comprender conservante opcional (e), saborizante opcional (f) y edulcorante adicional opcional (g2) de los tipos que se describen anteriormente en esta solicitud. Las concentraciones de los componentes (a) a (g2) en
25

dicha solución, preferentemente, son las cantidades logradas luego de la dilución de una solución concentrada de la invención descrita con anterioridad; por ejemplo, la concentración de un componente puede ser un quinto de la concentración descrita anteriormente para dicho componente en relación con una solución concentrada de la invención. La solución es adecuada para el uso como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal, y se provee además un método de tratamiento de dichas afecciones. Los componentes establecidos pueden ser proporcionados en una forma para la combinación con agua de modo de proporcionar dicha solución. A modo de ejemplo, los componentes pueden proporcionarse en forma de una solución concentrada en agua, o como un polvo seco. Un polvo seco puede proporcionarse en una bolsa, por ejemplo, que contiene una dosis unitaria. Por ejemplo, una bolsa puede contener 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol) 3350; 0,3507 g de cloruro de sodio; 0,1785 g de bicarbonato de sodio; 0,0466 ó 0,0502 g de cloruro de potasio; y sucralosa.

La invención además provee una solución en agua, de los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

- (a) 70 a 130 g/l de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) 1,6 a 4,0 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 0,2 a 0,6 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 0,6 a 2,2 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante opcional;
- (f) saborizante seleccionado de jugo de naranja y frutas tropicales; y
- (g) edulcorante opcional.

Se ha hallado que la solución tiene un sabor particularmente aceptable. El saborizante seleccionado de saborizante de jugo de naranja y frutas tropicales puede presentarse en una concentración de 0,2 a 2,0 g por litro, por ejemplo, de 0,2 a 1 g por litro, en especial, de 0,4 a 0,8 g por litro, por ejemplo, 0,64 g por litro. La solución puede comprender conservante opcional (e) y edulcorante opcional (g) de los tipos descritos con anterioridad en esta solicitud. Las concentraciones de los componentes (a) a (g) en dicha solución, preferentemente, son las cantidades logradas después de la dilución de una solución concentrada de la invención descrita con anterioridad; por ejemplo, la concentración de un componente puede ser un quinto de la concentración descrita anteriormente para dicho componente en relación con una solución concentrada de la invención. La solución es adecuada para el uso como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento del estreñimiento o de la retención fecal, y se provee, asimismo, un método de tratamiento de dichas afecciones. Los componentes establecidos pueden proporcionarse en una forma para la combinación con agua a fin de proporcionar dicha solución. Por ejemplo, los componentes pueden proporcionarse como una solución concentrada en agua, o como un polvo seco. Un polvo seco puede proporcionarse en una bolsa, por ejemplo, que contiene una dosis unitaria. A modo de ejemplo, una bolsa puede contener 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol) 3350; 0,3507 g de cloruro de sodio; 0,1785 g de bicarbonato de sodio; 0,0466 ó 0,0502 g de cloruro de potasio y saborizante seleccionado de jugo de naranja y frutas tropicales.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran la invención. Todas las soluciones en los Ejemplos comprenden los componentes de la Tabla 1.

Tabla 1: Componentes comunes de las soluciones de los Ejemplos.

Componente	Cantidad/g
PEG 3350	13,1250
Cloruro de sodio	0,3507
Cloruro de potasio	0,0466*
Bicarbonato de sodio	0,1785
Acesulfame K	0,0100**
Conservante opcional	Según lo indicado
Sabor opcional	Según lo indicado
Edulcorante adicional opcional	Según lo indicado
Agua	Según lo indicado

* se usó una cantidad diferente en la Solución 1B;

** ausente de la Solución 1B.

5

Ejemplos 1, 2 y 3: Prueba microbiológica de las soluciones

En cada uno de los Ejemplos 1, 2 y 3 que siguen, la prueba microbiológica se llevó a cabo de la siguiente manera:

La condición microbiológica de las muestras se determinó siguiendo la Farmacopea Europea (EP) 5.6 Sección 2.6 12 "Examen microbiológico de productos no estériles (Recuento de aerobios viables totales)". En cada caso, en los Ejemplos 1, 2 y 3 no pudieron detectarse contaminantes microbianos en las muestras y se concluyó que estaban en buena condición visible y microbiológica, con un contenido inferior a 10 unidades formadoras de colonias por g (CFU/g). En algunos, si bien no en todos los casos, se midió el pH de la muestra. Las mediciones de pH pueden llevarse a cabo con un medidor de pH con compensación de temperatura Hanna

10

15

Instruments “pH ep”. En algunos casos, el pH de una muestra se ajustó antes de comenzar el ensayo (según lo indicado).

Protocolo de ensayo de desafío microbiano:

Se transfirieron cinco porciones de 20 g de cada muestra a botellas de vidrio estériles, y se inocularon en forma separada con 0,2 ml de cultivo de la especie de ensayo, como se detalla a continuación. Las especies de ensayo utilizadas incluyen las siguientes expuestas en la Tabla 2, que se denominan, en la Tabla, con las abreviaturas utilizadas en adelante.

10 Tabla 2:

Especie	Abreviatura
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P
<i>Escherichia coli</i>	E
<i>Staphylococcus aureus</i>	S
<i>Candida albicans</i>	C
<i>Aspergillus niger</i>	A

Las porciones de muestras inoculadas se mezclaron usando implementos estériles, y se almacenaron a temperatura ambiente. Entonces se siguió el protocolo de ensayo de desafío de la EP 1999. En las tablas de resultados expuestas a continuación, la concentración de inóculo inicial (en CFU/g) se proporciona en la primera columna, y las cantidades de CFU/g presentes luego de 14 y 28 días se proporcionan en las columnas subsiguientes. Para *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, se proporciona un “Factor” en las Tablas. Dicho factor es el múltiplo por el cual las cantidades de CFU/g se redujeron desde la concentración de inóculo inicial, a los 14 días. Los Criterios de Pase de la EP son aquellos expuestos en la Tabla 3,

como se establece en la tabla 5.1.3–.3, *Preparaciones orales*, de la Farmacopea Europea (EP) 6.0, Sección 5.1.3: “Eficacia de la conservación antimicrobiana”.

Tabla 3:

5

Especie de ensayo	Caída Log de Valor Inicial	
	14 días	28 días
Bacteria	3	S I
Levaduras/mohos	1	S I

S I = sin incremento

Ejemplo comparativo 1: Prueba microbiológica de soluciones que carecen de conservante

10 Se prepararon las Soluciones 1A y 1B, que contenían los componentes en las cantidades expuestas en la Tabla 1 anterior (excepto que, para la solución 1B, no había Acesulfame K, y la cantidad de cloruro de potasio fue 0,0502 g), junto con los componentes en la Tabla 4 por 32,5 ml. (1 litro de solución fue preparado en cada caso, con un peso total de 424,95 g de sólido en el caso de 1A, y 421,68 g de
15 sólido, en el caso de 1B).

Tabla 4:

Componente adicional	Solución 1A (g/32,5 ml)	Solución 1B (g/32,5 ml)
Sabor lima–limón	0,1000	–
Agua	a 32,5 ml	a 32,5 ml
pH medido	8,8	8,8

20 El sabor de lima–limón es el saborizante en el polvo MOVICOL comercializado en el Reino Unido por Norgine Limited (Chaplin House, Widewater Place,

Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, United Kingdom). Las Soluciones 1A y 1B se preparan con facilidad mediante la disolución del polvo comercial MOVICOL sabor lima–limón, y el polvo MOVICOL PLAIN (es decir, sin sabor), respectivamente. Dichas soluciones pueden prepararse mediante la disolución de 20 bolsas comerciales en agua, hasta 650 ml.

Resultados de ensayo. Tabla 5:

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 1A CFU por g después de:		Solución 1B CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 $3,3 \times 10^7$	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 $1,1 \times 10^6$	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 $1,6 \times 10^6$	<10	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 $1,0 \times 10^6$	$6,1 \times 10^4$	$7,3 \times 10^3$	$3,8 \times 10^5$	$2,9 \times 10^5$
A: NCPF 2275 $1,4 \times 10^5$	$4,0 \times 10^4$	$9,0 \times 10^3$	$8,0 \times 10^4$	$1,3 \times 10^4$
<i>C. Albicans</i> Factor 14 d	16		2,6	
<i>A. Niger</i> Factor 14 d	3,5		1,75	

10 La solución 1B no logró la reducción log necesaria para las levaduras. La solución 1A no logró la reducción log necesaria para levaduras ni para mohos. En consecuencia, se halló que las soluciones sin ningún conservante no eran adecuadas para el uso como concentrados en la preparación de medicamentos orales.

15 **Ejemplo 2: Prueba microbiológica de soluciones que incluyen conservante**

Se prepararon las Soluciones 2A a 2Q. Cada solución contenía los componentes expuestos en la Tabla 1, junto con los componentes individuales que se muestran en las Tablas 6a y 6b.

El propil parabeno sódico (propil 4–hidroxibenzoato sódico) puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard PS. Una combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y alcohol bencílico (73%) puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard MEB. El fenoxietanol puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard PE. El metil parabeno puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard M. El etil parabeno puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard E. El propil parabeno puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard P. Una combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y fenoxietanol (73%) puede obtenerse con la denominación comercial Iscaguard MEP. Todos dichos productos Iscaguard pueden obtenerse en ISCA UK Ltd (Nine Mile Point Industrial Estate, Crosskeys, Newport, NP11 7HZ, UK). Una combinación de metil parabeno (15%), etil parabeno (10%) y fenoxietanol (75%) puede obtenerse en S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, United Kingdom) con la denominación comercial Paratexin BSB.

En las Tablas 6a y 6b, el sabor “FT” es Fruta Tropical, y el sabor “JN” es jugo de naranja. Pueden obtenerse en Firmenich UK Ltd. (Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Una síntesis de los resultados del ensayo de eficacia de conservante (*C. Albicans* y *A. Niger* solamente) se muestra en las Tablas 6a y 6b. Los detalles se exponen en las Tablas 7 a 11b.

Tabla 6a:

Componente	2A	2B	2C	2D	2E	2F	2G	2H
Sabor	Ninguno	Ninguno	0,0375 g FT	0,0375 g FT				
Sucralosa	Ninguno	Ninguno	0,0150 g	0,0150 g				
Propil parabeno sódico (propil 4-hidroxibenzoato sódico)	0,05% [0,01625 g]	0,1% [0,0325 g]						
Combinación de metil parabeno (18%), etil pa- rabeno (9%) y alcohol benílico (73%)			0,3% [0,075 g]	0,5% [0,125 g]	0,7% [0,175 g]			
Fenoxietanol						0,7% [0,175 g]		
Metil parabeno (como sal sódica)							0,15% [0,0375 g]	
Etil parabeno (como sal sódica)							0,10% [0,025 g]	
Combinación de metil parabeno (18%), etil pa- rabeno (9%) y fenoxieta- nol (73%)								0,5% [0,125 g]
Agua	a 32,5 ml	a 32,5 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml
pH	8,8*	8,8*	8,8	8,8	8,7	7,0**	7,0**	8,7
C. Albicans Factor 14 d	10	39	1800	1500	2200	33000	26000	>10 ⁹
A. Niger Factor 14 d	1,4	2,0	330	100	440	2,0	9,2	91
Protocolo EP Pase	-	-	Pase	Pase	Pase	-	-	Pase
Tabla Nro.	7	7	8	8	8	9	9	10

* = ajustado a 8,8 con HCl.

** = ajustado a 7,0 con ácido cítrico.

Las soluciones 2A y 2B se prepararon en lotes de 1 l; las soluciones 2C, 2D, 2E y 2H se prepararon en lotes de 500 ml, y las soluciones 2F y 2G se prepararon en lotes de 200 ml.

Tabla 6b:

Componente	2I	2J	2K	2L	2M	2N	2P	2Q
Sabor	0,0375 g FT	0,0375 g FT	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN
Sucralosa	0,0150 g	0,0150 g	0,003 g	0,003 g	0,003 g	0,003 g	0,003 g	0,003 g
Metil parabeno			0,18% [0,045 g]	0,225% [0,05625 g]	0,0675% [0,0169 g]		0,0675% [0,0169 g]	
Propil parabeno			0,02% [0,005 g]	0,025% [0,00625 g]				
Etil parabeno						0,0338% [0,0084 g]		0,0338% [0,0084 g]
Alcohol bencílico							0,1825% [0,0456 g]	0,2163% [0,05406 g]
Propilenglicol			3,75 g	3,75 g				
Combinación de metil parabeno (15%), etil parabeno (10%) y fenoxietanol (75%)	0,5% [0,125 g]	0,8% [0,200 g]						
Agua	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml
	8,3	8,5						
C. Albicans Factor 14 d	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵	>10 ⁵
A. Niger Factor 14 d	14	25	>10 ⁵	Nuevo crecim. a 28 días	3,0	3,8	2,6	5,3
Protocolo EP Pase	-	Pase	Pase	-	-	-	-	-
Tabla Nro.	10	10	11a	11a	11a	11b	11b	11b

Las soluciones 2I y 2J se prepararon en lotes de 500 ml. Las soluciones 2K, 2L, 2M, 2N, 2P y 2Q se prepararon en lotes de 250 ml.

Ejecución de ensayo II – Resultados del ensayo. Tabla 7:

5

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2A CFU por g después de:		Solución 2B CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 4,7 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 2,7 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 3,3 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 1,4 x 10 ⁶	1,4 x 10 ⁵	1,3 x 10 ⁵	3,6 x 10 ⁴	3,5 x 10 ⁴
A: NCPF 2275 4,0 x 10 ⁵	2,8 x 10 ⁵	3,0 x 10 ⁵	2,0 x 10 ⁵	2,0 x 10 ⁵

10

Ejecución de ensayo III – Resultados del ensayo. Tabla 8:

15

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2C CFU por g después de:		Solución 2D CFU por g después de:		Solución 2E CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 3,8 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 6,0 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 4,2 x 10 ⁶	50	<10	1,1 x 10 ²	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 3,5 x 10 ⁵	1,9 x 10 ²	<10	2,4 x 10 ²	<10	1,6 x 10 ²	<10
A: NCPF 2275 4,0 x 10 ⁵	1,2 x 10 ³	10	4,0 x 10 ³	30	9,0 x 10 ²	<10

Ejecución de ensayo IV – Resultados del ensayo. Tabla 9:

5

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2F CFU por g después de:		Solución 2G CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días
P: ATCC 9027 $1,9 \times 10^6$	<10	<10	<10	<10
S: ATCC 6538 $1,5 \times 10^6$	$2,5 \times 10^3$	<10	$6,8 \times 10^5$	$5,0 \times 10^2$
C: NCTC NCPF 3179 $1,3 \times 10^6$	40	<10	50	<10
A: ATCC 16404 $3,5 \times 10^5$	$1,8 \times 10^5$	$4,1 \times 10^4$	$3,8 \times 10^4$	$3,2 \times 10^2$

10

Ejecución de ensayo V – Resultados del ensayo. Tabla 10:

15

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2H CFU por g después de:		Solución 2I CFU por g después de:		Solución 2J CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 $7,3 \times 10^7$	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 $4,3 \times 10^6$	<10	<10	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 $4,3 \times 10^6$	<10	<10	$1,3 \times 10^4$	<10	$3,9 \times 10^2$	<10
C: NCPF 3179 $6,6 \times 10^6$	<10	<10	20	<10	<10	<10
A: NCPF 2275 $1,0 \times 10^5$	$1,1 \times 10^3$	<10	$7,0 \times 10^3$	$4,1 \times 10^3$	$4,0 \times 10^3$	$2,2 \times 10^2$

Ejecución de ensayo VI – Resultados del ensayo. Tablas 11a y 11b:

5

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2K CFU por g después de:		Solución 2L CFU por g después de:		Solución 2M CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 3,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 4,0 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 1,4 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 3,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
A: NCPF 2275 1,0 x 10 ⁶	<10	<10	<10	40	3,3 x 10 ⁵	2,1 x 10 ⁴

10

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 2N CFU por g después de:		Solución 2P CFU por g después de:		Solución 2Q CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 3,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 4,0 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 1,4 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 3,2 x 10 ⁶	<10	<10	20	<10	<10	<10
A: NCPF 2275 1,0 x 10 ⁶	2,6 x 10 ⁵	2,2 x 10 ⁴	3,8 x 10 ⁵	4,0 x 10 ⁴	1,9 x 10 ⁵	20

15

Se observa a partir de los resultados en las Tablas 7 a 11 (resumidos en la Tabla 6) que la mayoría de los conservantes logró una reducción en la cantidad de microorganismos viables en los ensayos. Se observa que la combinación de mezcla

de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico fue especialmente eficaz contra el moho (*A. niger*).

Las soluciones 2A, 2B, 2M, 2N, 2P y 2Q no lograron la reducción log requerida para el moho (*A. niger*), para pasar los criterios de la Farmacopea Europea, si
 5 bien se observó una reducción en la cantidad de microorganismos viables. La solución 2F no logró la reducción log requerida para bacterias (*S. aureus*) o mohos (*A. niger*) en el punto de tiempo del día 14. Asimismo, la solución 2G no logró la reducción log requerida para bacterias (*S. aureus*) o mohos (*A. niger*) en el punto de tiempo del día 14. La solución 2I tampoco logró la reducción log requerida para
 10 la bacteria *S. aureus*. En la solución 2L, se observó el nuevo crecimiento de *A. niger*.

Por lo tanto, si bien las soluciones 2A, 2B, 2F, 2G, 2I, 2L, 2M, 2N, 2P y 2Q mostraron una reducción en la cantidad de microorganismos viables para cada organismo, se halló que no eran conservadas en forma suficiente para el uso farmacéutico oral, con la concentración ensayada de conservante.
 15

Las soluciones 2C, 2D, 2E, 2H, 2J y 2K lograron la reducción log requerida para bacterias, levaduras y mohos. En consecuencia, se halló que las soluciones eran adecuadas para el uso farmacéutico oral.

20

Ejemplo 3: Prueba microbiológica de soluciones que incluyen una combinación de conservante de metil parabeno, etil parabeno y alcohol bencílico

Se prepararon las soluciones 3A a 3D. Cada solución contenía los componentes que se muestran en la Tabla 1, junto con los componentes individuales expuestos en la Tabla 12.
 25

Tabla 12:

Componente	3A	3B	3C	3D
Sabor	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN	0,0800 g JN
Sucralosa	0,0030 g	0,0030 g	0,0030 g	0,0030 g
Combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y alcohol bencílico (73%)	0,1% [0,025 g]	0,15% [0,0375 g]	0,2% [0,050 g]	0,25% [0,0625 g]
Agua	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml
<i>C. Albicans</i> Factor 14 d	2000	4100	2200	2700
<i>A. Niger</i> Factor 14 d	8,5	5,7	8,5	11
Protocolo EP Pase	–	–	–	Pase
Tabla Nro.	13a	13a	13b	13b

En la Tabla 12, el sabor “JN” es sabor de jugo de naranja, que puede obtenerse en Firmenich UK Ltd. (Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN).

Las soluciones 3A a 3D se prepararon, en forma individual, como lotes de 200 ml.

Ejecución de ensayo VII – Resultados del ensayo. Tablas 13a y 13b:

10

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 3A CFU por g después de:		Solución 3B CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 7,9 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 9,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 1,1 x 10 ⁷	1,4 x 10 ³	<10	1,6 x 10 ³	<10
C: NCPF 3179 1,9 x 10 ⁶	9,7 x 10 ²	<10	4,6 x 10 ²	<10
A: NCPF 2275 3,4 x 10 ⁵	4,0 x 10 ⁴	1,0 x 10 ⁴	6,0 x 10 ⁴	4,0 x 10 ⁴

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 3C CFU por g después de:		Solución 3D CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 7,9 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 9,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 1,1 x 10 ⁷	7,0 x 10 ²	<10	1,4 x 10 ³	10
C: NCPF 3179 1,9 x 10 ⁶	8,5 x 10 ²	<10	7,0 x 10 ²	<10
A: NCPF 2275 3,4 x 10 ⁵	4,0 x 10 ⁴	1,1 x 10 ⁴	3,0 x 10 ⁴	4,0 x 10 ³

Se prepararon las soluciones 3E a 3G. Cada solución contenía los componentes expuestos en la Tabla 1, junto con los componentes individuales que se muestran en la Tabla 14.

5

Tabla 14:

Componente	3E (Ejemplo comparativo)	3F	3G
Sabor	0,0800 g FT	0,0800 g FT	0,0800 g FT
Sucralosa	0,0030 g	0,0030 g	0,0030 g
Combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y alcohol bencílico (73%)	Ninguna	0,30% [0,075 g]	0,35% [0,0875 g]
Agua	a 25 ml	a 25 ml	a 25 ml
<i>C. Albicans</i> Factor 14 d	2500	1900	700
<i>A. Niger</i> Factor 14 d	7	25	29
Protocolo EP Pase	–	Pase	Pase
Tabla Nro.	15	15	15

En la Tabla 14, el sabor “FT” es sabor de frutas tropicales, que puede obtenerse en Firmenich UK Ltd. (Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN).

Las soluciones 3E a 3G se prepararon en forma individual como lotes de 500 ml, mediante el agregado de conservante a 500 ml de una solución de carga de

los otros componentes, donde la solución de carga se preparó en un volumen de 2 l.

Ejecución de ensayo VIII – Resultados del ensayo. Tabla 15:

5

Especie de ensayo y concentración de inóculo inicial (CFU/g)	Solución 3E CFU por g después de:		Solución 3F CFU por g después de:		Solución 3G CFU por g después de:	
	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días
P: NCTC 12924 2,2 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
E: NCTC 12923 2,0 x 10 ⁶	<10	<10	<10	<10	<10	<10
S: NCTC 10788 1,0 x 10 ⁶	1,0 x 10 ²	<10	<10	<10	<10	<10
C: NCPF 3179 2,8 x 10 ⁶	1,1 x 10 ³	30	1,5 x 10 ³	30	4,0 x 10 ³	10
A: NCPF 2275 3,5 x 10 ⁶	5,0 x 10 ⁵	9,0 x 10 ⁴	1,4 x 10 ⁵	6,0 x 10 ⁴	1,2 x 10 ⁵	8,0 x 10 ⁴

Las soluciones 3A, 3B y 3C no lograron la reducción log requerida para mohos (*A. niger*), en las concentraciones de conservante de 0,1; 0,15 y 0,2%. La solución 3D, con la concentración de conservante de 0,25%, logró la reducción log requerida contra todas las especies de ensayo. Por lo tanto, se halló que la solución 3D era adecuada para uso farmacéutico.

15 **Ejemplo 4: Soluciones de la invención**

Se prepararon las soluciones 4A a 4B. Las soluciones contenían los componentes que se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Composición de soluciones.

Componente	4A Cantidad/g	4B Cantidad/g
PEG 3350	262,500	262,500
Cloruro de sodio	7,014	7,014
Cloruro de potasio	0,932	0,932
Bicarbonato de sodio	3,570	3,570
Acesulfame K	0,200	0,200
Sucralosa	0,060	0,060
Combinación de metil parabeno (18%), etil parabeno (9%) y alcohol bencílico (73%)	1,250	1,750
Sabor de jugo de naranja	1,600	Ninguno
Sabor de frutas tropicales	Ninguno	1,600
Agua	a 500 ml	a 500 ml

Las soluciones con los componentes de 4A y 4B que se muestran en la Ta-
5 bla 16 lograron la reducción log requerida contra todas las especies de ensayo (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*), según lo exigido por la Farmacopea Europea, como se describe anteriormente. Por lo tanto, se halló que las soluciones 4A y 4B eran adecuadas para el uso farmacéutico oral.

10 **Ejemplo 5: Recipiente que contiene una solución de la invención.**

Botella 5a: Una botella de 500 ml de polietilentereftalato (PET) contiene 500 ml de la solución 4A que se describe en el Ejemplo 4 anterior. La botella está provista de un cierre de que puede ser cerrado de nuevo, y una tapa que encaja sobre el cierre y se adhiere a éste. La tapa es adecuada para la medición de un volumen
15 de unidad de tratamiento de 25 ml. La botella se provee en un envase de cartón, con instrucciones para el uso. Las instrucciones incluyen la instrucción sobre la me-

dición de 25 ml de la solución, y la dilución con 100 ml de agua, a fin de preparar la dosis de tratamiento de 125 ml.

En botellas análogas, la Botella 5b contiene 500 ml de la solución 4B que se describe en el Ejemplo 4 anterior; la Botella 5c es una botella de 250 ml de polietilentereftalato (PET) que contiene 250 ml de la solución 4A; y la Botella 5d es una
5 botella de 250 ml de polietilentereftalato (PET) que contiene 250 ml de la solución 4B que se describe en el Ejemplo 4 anterior.

Las botellas 5e, 5f, 5g y 5h son iguales a las botellas 5a, 5b, 5c y 5d, respectivamente, excepto que tienen una tapa que es adecuada para la medición de un
10 volumen de unidad de tratamiento de 12,5 ml, e instrucciones que incluyen la instrucción sobre la medición de 12,5 ml de la solución, y la dilución con 50 ml de agua, a fin de preparar la dosis de tratamiento de 62,5 ml.

REIVINDICACIONES

1. Una solución en agua que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:
- 5 (a) N x (70 a 130) g/l de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
- (b) N x (1,6 a 4,0) g/l de cloruro de sodio;
- (c) N x (0,2 a 0,6) g/l de cloruro de potasio;
- (d) N x (0,6 a 2,2) g/l de bicarbonato de sodio;
- 10 (e) N x una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente N x una cantidad de saborizante; y
- (g) opcionalmente N x una cantidad de edulcorante;
- donde N se encuentra en el rango de 2 a 8.
- 15 2. Una solución según la reivindicación 1, donde la solución comprende N x (0,3 a 1,4) g/l de conservante.
3. Una solución según la reivindicación 1 ó 2, donde el conservante comprende metil parabeno, etil parabeno o alcohol bencílico, o una mezcla de dos o
- 20 más de ellos.
4. Una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende N x (0,02 a 0,2) g/l de edulcorante, por ejemplo, que comprende uno o ambos de acesulfame K y sucralosa; o la solución comprende N x (0,2 a 2) g/l de
- 25 saborizante, por ejemplo, sabor de jugo de naranja o frutas tropicales.

5. Una solución según la reivindicación 1, que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

(a) 350 a 600 g/l de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

5 (b) 8,0 a 20 g/l de cloruro de sodio;

(c) 1,0 a 3,0 g/l de cloruro de potasio;

(d) 3,0 a 11 g/l de bicarbonato de sodio;

(e) conservante;

(f) saborizante opcional; y

10 (g) edulcorante opcional.

6. Una solución según la reivindicación 5, donde la solución comprende 1,5 a 7,0 g/l de conservante.

15 7. Una solución según la reivindicación 5 ó 6, donde el conservante comprende metil parabeno, etil parabeno o alcohol bencílico, o una mezcla de dos o más de ellos.

20 8. Una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende 0,1 a 1,0 g/l de edulcorante, por ejemplo, que comprende uno o ambos de acesulfame K y sucralosa; o la solución comprende 1,0 a 10 g/l de saborizante, por ejemplo, sabor de jugo de naranja o frutas tropicales.

25 9. Una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 7, que comprende los siguientes componentes en las siguientes concentraciones:

(a) 525 g/l de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

- (b) 14,028 g/l de cloruro de sodio;
- (c) 1,864 g/l de cloruro de potasio;
- (d) 7,140 g/l de bicarbonato de sodio;
- (e) conservante;
- 5 (f) saborizante opcional; y
- (g) edulcorante opcional.
10. Una solución según la reivindicación 9, que comprende:
- (e) 2,5 ó 3,5 g/l de conservante;
- 10 (f) 3,2 g/l de saborizante; y
- (g) 0,52 g/l de edulcorante.
11. Una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que está sustancialmente libre de cualquier componente de sulfato.
- 15
12. Un recipiente que contiene una solución como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, por ejemplo, que contiene 25 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml o 500 ml de solución.
- 20 13. Un recipiente según la reivindicación 12, que contiene:
- (a) $x \times 262,50$ g de polietilenglicol (PEG) 3350;
- (b) $x \times 7,014$ g de cloruro de sodio;
- (c) $x \times 0,932$ g de cloruro de potasio;
- (d) $x \times 3,570$ g de bicarbonato de sodio;
- 25 (e) $x \times$ una cantidad de conservante;
- (f) opcionalmente $x \times$ una cantidad de saborizante;
- (g) opcionalmente $x \times$ una cantidad de edulcorante; y

(h) agua a $x \times 500$ ml;

donde x es 0,5 a 2, por ejemplo, x es 0,5 ó 1.

14. Un kit que comprende un recipiente como el definido en la reivindicación 12 ó 13, junto con instrucciones para el uso, por ejemplo, que instruyen al usuario para la dilución de un volumen establecido de la solución con un volumen establecido de agua.

15. Un kit que comprende un recipiente como el definido en la reivindicación 12 ó 13, o un kit como el definido en la reivindicación 14 junto con un accesorio de medición, para la medición de un volumen definido de la solución.

16. Un método para la preparación de una solución concentrada como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende la combinación de los componentes (a) a (g) con agua.

17. Un método para la preparación de una solución para el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal, donde el método comprende la combinación de una solución como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con agua.

18. Una solución que ha sido preparada mediante la combinación de una solución como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con agua.

19. Una solución como la definida en la reivindicación 18, para el uso como un medicamento.

20. Una solución como la definida en la reivindicación 19, para el uso en el tratamiento del estreñimiento o la retención fecal.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201090080

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.12.2010

③② Fecha de prioridad: **30-07-2009**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2005049049 A1 (BRAINTREE LAB et al.) 02.06.2005, párrafos [0007]-[0024].	1-20
X	WO 2006122104 A1 (SALIX PHARMACEUTICALS INC et al.) 16.11.2006, todo el documento.	1-20
A	WO 2004037292 A1 (NORGINE EUROPE BV et al.) 06.05.2004, todo el documento.	1-20
A	WO 8700754 A1 (BRAINTREE LAB) 12.02.1987, todo el documento.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
25.09.2012

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/765 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.09.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-20	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2005049049 A1 (BRAINTREE LAB et al.)	02.06.2005
D02	WO 2006122104 A1 (SALIX PHARMACEUTICALS INC et al.)	16.11.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una solución en agua que comprende los siguientes componentes, en las concentraciones definidas en la reivindicación 1: a) polietilenglicol (PEG) con peso molecular entre 2500 y 4500; b) cloruro de sodio; c) cloruro de potasio; d) bicarbonato de sodio; e) conservante y, opcionalmente, saborizante y edulcorante.

El documento D01 divulga una solución concentrada de PEG (0,1-0,8 g/mL; párrafo [0015]) para el tratamiento del estreñimiento. En los ejemplos se preparan soluciones líquidas concentradas de PEG 3350 que incorporan benzoato de sodio como conservante. En los párrafos [0012] y [0023] se contempla la posibilidad de incluir electrolitos como cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio en dichas soluciones.

Además, la inclusión de dichos electrolitos en soluciones para el tratamiento del estreñimiento es una práctica habitual bien conocida en el estado de la técnica. Así, en D02 se describe una composición líquida con efecto laxante/purgante, a base de PEG, cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio (ejemplo 5; párrafo [026]). En el párrafo [029] se indica la adición de ciertos aditivos, como conservantes.

Así, las concentraciones requeridas de dichos electrolitos para obtener una solución final con un adecuado balance de los mismos son ya conocidas.

A la vista de D01 y D02, se considera que las reivindicaciones 1, 12, 14, 16-20 de la solicitud no implican actividad inventiva (Artículo 8.1. L.P.).

Las reivindicaciones dependientes 2-11, 13, 15 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación de la que dependan, cumplan las exigencias con respecto a la actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).