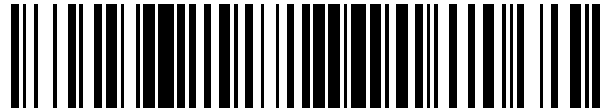


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 531**

21 Número de solicitud: 201131774

51 Int. Cl.:

A61K 31/765 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

04.11.2011

30 Prioridad:

04.11.2010 GB 10 18647

09.03.2011 GB 11 04049

06.05.2011 GB 11 07626

10.11.2010 US 61/412 109

43 Fecha de publicación de la solicitud:

31.05.2013

71 Solicitantes:

NORGINE BV (100.0%)

Hogehilweg 7

1101 CA AMSTERDAM ZUID-OOST, NL

72 Inventor/es:

STEIN, Peter;

COX, Ian;

SMITH, Samuel;

JONES, Leighton y

PLESSL, Jörg

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Formulaciones sólidas y su uso en el mantenimiento de la salud gastrointestinal**

57 Resumen:

Formulaciones sólidas y su uso en el mantenimiento de la salud gastrointestinal. La presente invención se relaciona con una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende polietilenglicol y un sólido adicional tal como manitol. La formulación puede usarse para prevenir trastornos gastrointestinales tales como constipación de vientre en sujetos sanos. En algunas realizaciones, la formulación sólida es para masticar o para chupar.

ES 2 405 531 A2

DESCRIPCIÓN

Formulaciones sólidas y su uso en el mantenimiento de la salud gastrointestinal.

5 La presente invención se relaciona con formulaciones sólidas, en particular con formulaciones sólidas para chupar o para masticar (por ejemplo, comprimidos) que contienen polietilenglicol (PEG) y manitol u otro sólido. En particular, las formulaciones son formas sólidas que contienen dosis bajas para el consumo crónico por parte de sujetos sanos para mantener la salud gastrointestinal y evitar los trastornos gastrointestinales.

10 El PEG es ampliamente conocido en la farmacéutica, en pequeñas cantidades con bajo peso molecular (por ejemplo, PEG 400) como un excipiente, o en altas dosis en solución acuosa con alto peso molecular (por ejemplo, PEG 3.350 o 4.000 Da) como un agente activo para utilizarlo como un laxante o una preparación intestinal, a menudo en combinación con otros agentes osmóticos o electrolitos. Varios de tales productos PEG / electrolitos se comercializan en numerosos países. Un ejemplo de tales productos es MOVICOL (marca registrada del grupo empresario Norgine, y comercializado en el Reino Unido por Norgine Limited, Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, Reino Unido). MOVICOL se provee en un saquito que contiene 13,8 g de polvo para preparar una solución oral. Cada saquito contiene: 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol (PEG)) 3.350, 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 convencional de MOVICOL. Este además contiene saborizante y edulcorante. MOVICOL está en el mercado desde el año 1995.

20 Así como en pacientes que sufren de constipación de vientre (estreñimiento), se demostró también que dichas dosis elevadas tienen un efecto laxante en voluntarios sanos. Por ejemplo, Flourie *et al.* (Flourie, B *et al.*, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A108) mostró que el peso de las heces y la frecuencia de las heces aumentaban significativamente en sujetos sanos que habían tomado una solución acuosa de 26 g diarios de PEG con electrolitos (cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y cloruro de potasio).

25 Hudziak *et al.* (Hudziak, H. *et al.*, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 418-423) mostró que sujetos sanos que tomaban una solución acuosa de 20 g de PEG 4.000 por día (sin el acompañamiento de electrolitos) experimentaron un aumento significativo en la frecuencia de sus deposiciones. También se mostró que el peso promedio de las heces había aumentado.

30 A veces, el PEG y las soluciones electrolíticas comprenden, además de PEG, otro agente osmótico para aumentar la capacidad laxativa de la solución. Por ejemplo, Bernier y Donazzolo (Bernier, J.-J., y Donazzolo, Y., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 21, 7-11) informaron que el consumo de una solución acuosa de 5,9 g por día de PEG 3.350 en presencia de electrolitos (5,9 g PEG por día con 146 mg de cloruro de sodio, 568 mg de sulfato de sodio, 75 mg de cloruro de potasio y 168 mg de bicarbonato de sodio) durante un período total de siete días provocó el ablandamiento de las heces en sujetos sanos. Sin embargo, la presencia de sulfato de sodio (otro agente osmótico) en las preparaciones utilizadas en este estudio torna incierto el efecto del PEG, y por lo tanto, los resultados allí descriptos. Asimismo, el sulfato de sodio imparte un sabor que generalmente se considera desagradable.

35 En la amplia mayoría de los trabajos publicados, inclusive los mencionados anteriormente, con respecto a los productos sobre la base de PEG para consumo oral, el PEG se toma como una solución/suspensión en agua. El tomar composiciones como soluciones o suspensiones es en muchos casos menos conveniente que tomar una composición sólida, ya que las soluciones y suspensiones requieren que el sujeto porte con él una mayor cantidad de composición, o también requiere que el sujeto utilice un recipiente y una fuente de líquido. Particularmente en el caso de las composiciones que pueden tomarse varias veces por día y/o en el momento elegido por el sujeto, las composiciones sólidas ofrecen al sujeto muchas ventajas.

45 En las memorias descriptivas de algunas patentes se han descrito productos sólidos de PEG para consumo en una formulación de dosis sólida. Por ejemplo, en WO2005/102.364 se describe una composición farmacéutica sólida que comprende PEG y electrolitos para tratar la constipación, el bolo fecal, la retención fecal, los gases y espasmos intestinales, la flatulencia o para la limpieza del colon, en la cual el PEG constituye entre 80 y 99,5% en peso de la composición. En WO2006/122.104, se describen los rangos probables de ingredientes para una composición sólida purgante para el colon que comprende PEG y otros ingredientes diversos. En WO2006/122.104 se instruye una dosis diaria total de PEG para una "catarsis moderada" de 10 a 100 g de PEG.

50 Hasta la fecha, no existen en el mercado productos sobre la base de PEG para consumo en forma sólida. Varias pueden ser las razones para esto. No es sencilla la preparación de formas de dosificación sólida que al mismo tiempo tengan una buena integridad estructural (es decir, la dureza suficiente como para mantener su unidad), pero que también sean cómodamente masticables por un sujeto (es decir, que la dureza no sea tal que afecte la facilidad con la que el sujeto tome la dosis). Lograr el grado correcto de dureza requiere una consideración especial cuando el sujeto que consume la formulación sólida es una persona mayor o débil que puede sufrir una disminución de su capacidad masticatoria. Se conoce el agregado de excipientes en las formulaciones de dosis sólidas para colaborar con el logro de propiedades generales satisfactorias.

55 Además, una forma de dosificación sólida debe tener buenas propiedades de elaboración (mínimo

decapado o laminado de los comprimidos, o adherencia a la maquinaria de elaboración de comprimidos) y los excipientes no deben impartir a la formulación un sabor o sensación en boca desagradables. Por lo tanto, la formulación de una forma de dosificación sólida de PEG que tenga buenas propiedades de elaboración y buen cumplimiento por parte del sujeto, es dificultosa.

5 Asimismo, la cantidad de PEG que se necesitaría consumir a fin de tratar la constipación o para actuar como una preparación para limpieza intestinal haría necesario el consumo de unidades de la formulación de dosificación sólida en una cantidad inconvenientemente grande para que un paciente reciba una cantidad suficiente de PEG para producir el efecto laxante requerido.

10 Para mantener el buen cumplimiento, el sujeto no debe experimentar incomodidad o inconvenientes cuando toma la forma de dosificación. Particularmente, este es el caso en el cual el sujeto por otra parte está sano (es decir, a los fines de la presente, tiene un movimiento intestinal normal) ya que es más probable que dichos sujetos discontinúen el consumo de una composición que es incómoda o inconveniente para tomar o que produce, luego de consumirla, alteraciones gastrointestinales que consideran desagradables.

15 Sorpresivamente se ha descubierto que es posible formular una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende una dosis de PEG no laxativa, relativamente baja (inferior a aproximadamente 6 g de PEG por día) que es adecuada para el consumo crónico por parte de sujetos sanos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende:

- 20 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 10 – 40% p/p de un sólido.

La invención proporciona una formulación sólida para administración oral como un sólido, que comprende:

- 25 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
(b) 10 – 40% p/p de un sólido (también referido en la presente como “sólido del componente (b)”); y opcionalmente
(c) cantidad suficiente hasta el 100% p/p de excipientes adicionales tales como saborizantes, edulcorantes y lubricantes.

30 En la presente, se ha de entender que el “% p/p” de un componente significa la proporción, como un porcentaje, que el peso del respectivo componente constituye del peso total de la formulación sólida.

La presente invención además proporciona una formulación sólida para administración oral como un sólido, que comprende:

- 35 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado del grupo: sorbitol, lactosa, dextratos, celulosa, xilitol, maltitol, manitol.

40 La presente invención además proporciona una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende:

- 45 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado del grupo: sorbitol, lactosa, lactosa y almidón (por ejemplo, un compuesto que comprende monohidrato de lactosa y almidón de maíz tal como Starlac®), dextratos, celulosa (tal como una celulosa microcristalina), xilitol, maltitol y manitol.

50 Preferentemente, el sólido del componente (b) es mayor que 10% p/p, preferentemente mayor que 12% p/p, más preferentemente mayor que 15% (por ejemplo, 15% a 17%) de la formulación sólida. Preferentemente, la proporción en peso del componente (a) en relación con el componente (b) es 1,25:1 a 9:1, preferentemente 2:1 a 7:1, preferentemente 4:1 a 6:1. En realizaciones preferidas, la proporción del componente (a) en relación con el componente (b) es aproximadamente 5:1.

Preferentemente, la formulación sólida es para masticar y/o para chupar. Puede ser un comprimido sólido, por ejemplo un comprimido para masticar y/o para chupar.

55 Sorpresivamente se ha descubierto que una formulación sólida de la invención se mastica o se chupa con agrado, tiene buen sabor, integridad estructural y propiedades de elaboración ventajosas. En la presente, se entiende que “para masticar” o “para chupar” significa que la formulación sólida es para administración oral y es

capaz de masticarse o chuparse en la boca de modo que el primer paso del proceso digestivo comienza en la cavidad bucal. Generalmente, las formulaciones de la presente invención no están destinadas a tragarse enteras sin primero romperse, al menos en parte, en la cavidad bucal, antes de consumirlas. En la presente, una formulación en polvo no se considera adecuada para administración como un sólido; especialmente aquellas que requieren previamente la solución o suspensión en un líquido (por ejemplo, agua) o la administración en un medio o envase alternativo. Preferentemente, una formulación de la invención no es efervescente en contacto con el agua.

Preferentemente, las formulaciones de la invención están exentas de electrolitos. Las formulaciones de la invención que están sustancialmente exentas de electrolitos pueden ser particularmente ventajosas para aquellos sujetos que están sanos (es decir, para el propósito de la presente, que tienen evacuación intestinal normal) pero que son hipertensos o siguen una dieta baja en sodio. Por ejemplo, preferentemente están sustancialmente exentas de cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. Preferentemente, están sustancialmente exentas de sulfatos o fosfatos, por ejemplo, particularmente se las prefiere sustancialmente exentas de sulfato de sodio. Preferentemente, las formulaciones de la invención están sustancialmente exentas de carbonatos, bicarbonatos, iones de metales alcalinos e iones haluro. Con mayor preferencia, las formulaciones de la presente invención están sustancialmente exentas de iones sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, carbonato y/o sulfato. En muchos casos, los saborizantes, lubricantes y edulcorantes pueden contener pequeñas cantidades de electrolitos. En la presente, tales cantidades no se consideran "sustanciales". Preferentemente, las formulaciones de la invención están sustancialmente exentas de alginatos y/o ascorbatos y/o citratos. En la presente, "sustancialmente exenta de" también significa que el ingrediente no se agrega a la formulación durante la preparación o la elaboración.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención están sustancialmente exentas de cualquier otro agente osmótico distinto de PEG.

El polietilenglicol (PEG) para utilizar en formulaciones sólidas de la invención preferentemente tiene un peso molecular promedio (por ejemplo un peso molecular promedio en peso), en Dalton, dentro del rango de 2.000 a 10.000, preferentemente 2.500 a 8.500, preferentemente 3.000 a 8.000, más preferentemente 3.000 a 6.000, más preferentemente 2.500 a 6.500, más preferentemente 2.500 a 4.500 por ejemplo 3.000 a 4.500, por ejemplo 3.000 a 4.100, por ejemplo 3.000 a 4.000. El PEG puede tener un peso molecular promedio dentro del rango de 6.000 a 10.000, por ejemplo, 7.000 a 9.000. Por ejemplo, el PEG puede ser o comprender PEG 3.350, PEG 4.000 o PEG 8.000 como se define en la farmacopea nacional o regional. Otros ejemplos de PEG adecuados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogol, por ejemplo Macrogol 4.000. Opcionalmente, los PEG utilizados en las formulaciones de la invención pueden comprender dos o más componentes de PEG diferentes. Opcionalmente, el PEG utilizado en formulaciones puede tener al menos dos pesos moleculares promedio diferentes. El PEG de los pesos moleculares relevantes en una forma adecuada para uso en seres humanos está disponible comercialmente.

En una realización preferida, el PEG está presente en la formulación sólida en una cantidad de 60 a 90% p/p, preferentemente 70 a 90% p/p, más preferentemente 70 a 89% p/p, por ejemplo 75 a 89% p/p. En una realización adicional, el PEG está presente en una cantidad de 78 a 89% p/p, por ejemplo, 80 a 85% p/p, por ejemplo 81 a 85% p/p, por ejemplo 80 a 84% p/p, por ejemplo 82 a 84% p/p. En una realización adicional, el PEG está presente en una cantidad de 50 a 80% p/p, por ejemplo 60 a 80% p/p, por ejemplo 70 a 80% p/p, por ejemplo 70 a 79% p/p, por ejemplo 75 a 79% p/p.

El sólido del componente (b) de la invención se selecciona preferentemente del grupo que consiste en sorbitol, lactosa, lactosa y almidón, dextratos, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), xilitol, maltitol, manitol. Lactosa o ingredientes similares pueden estar presentes en forma hidratada.

Cuando el sólido del componente (b) es lactosa y almidón, el componente lactosa puede estar en la forma de un monohidrato. El componente almidón puede derivarse de cualquier fuente adecuada tal como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de papa y almidón de arroz. El componente lactosa puede constituir 50% a 95% del sólido de lactosa/almidón, por ejemplo 60% a 90%, por ejemplo, 70 a 85% tal como 85%.

Los sólidos del componente (b) de la invención para usar en la presente invención son preferentemente de una pureza y un grado adecuados para consumo, por ejemplo, por parte de seres humanos.

El sólido del componente (b) constituye 10 a 40% p/p de la formulación sólida de la invención. En una realización preferida, el sólido del componente (b) constituye 10 a 30% p/p de la formulación sólida, preferentemente más del 10% p/p hasta (e inclusive) 30% p/p. Por ejemplo, el sólido del componente (b) constituye 10 a 25% p/p, por ejemplo 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p. Por ejemplo, el sólido del componente (b) puede constituir 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a 17% p/p del sólido de la formulación de la invención tal como 15 a 16,5% p/p de la formulación sólida de la invención.

Preferentemente, el sólido del componente (b) es manitol. Los inventores de la presente descubrieron que una formulación sólida que comprende PEG y manitol es más agradable al paladar que una formulación sólida que comprende PEG pero no manitol, aunque se agregue saborizante. En particular, se ha descubierto que un

comprimido que comprende PEG y manitol tiene una exigencia mucho menor de lubricante o lubricación durante la elaboración del comprimido que un comprimido que comprende PEG pero no manitol. Un alto nivel de lubricante en un comprimido generalmente hace que el comprimido tenga un sabor inaceptable. Un nivel reducido (o la ausencia) de lubricante en comparación con un comprimido que comprende PEG pero no manitol, hacen más agradable (en sabor y sensación en boca) un comprimido para masticar o chupar que comprende PEG y manitol.

Generalmente, las formulaciones sólidas de ingredientes secos se elaboran utilizando granulación por vía seca seguida de troquelado con un equipo de punzón y matriz. En una máquina de punzón y matriz, se comprimen los ingredientes secos. Se descubrió sorprendentemente que una formulación sólida de la invención que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas tiene mejor integridad estructural y es más conveniente para elaborar que una formulación sólida que comprende PEG y no comprende manitol, o comprende una proporción menor de manitol. Las formulaciones sólidas de la invención son menos susceptibles de decapado y laminado durante la elaboración con punzón y matriz que las formulaciones sólidas que comprenden una proporción menor de manitol, o no comprenden manitol. Las formulaciones sólidas que se decapan o laminan durante la compresión en la matriz no son adecuadas para su utilización y se desechan. Los inventores de la presente han descubierto que una formulación sólida que contiene entre 50 y 90% p/p de PEG y 10 a 40% p/p de manitol posee mejores características para la compresión de comprimidos que una formulación sólida que no contiene manitol o contiene 10% p/p o menos de manitol, por ejemplo, menos de 10% de manitol.

El manitol constituye 10 a 40% p/p de la formulación sólida de la invención. En una realización preferida, el manitol constituye 10 a 30% p/p de la formulación sólida. Por ejemplo, el manitol constituye 10 a 25% p/p, por ejemplo 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p. Por ejemplo, el manitol constituye 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a 17% p/p de la formulación sólida de la invención. El manitol puede proporcionarse en diversas formas físicas. Por ejemplo, el manitol está disponible comercialmente en forma granulada, en polvo o secado por pulverización. En una realización preferida, el manitol es granulado. El manitol está disponible en el comercio, y lo abastecen distintos proveedores, inclusive Merck, SPI Polyols Inc y Roquette.

En una realización, PEG y manitol están presentes en una proporción en peso de PEG:manitol de 1,25:1 a 9:1 (por ejemplo, 3:1 a 9:1, o 4:1 a 9:1), preferentemente 2:1 a 7:1, preferentemente 4:1 a 6:1 o 4:1 a 8:1, por ejemplo 5:1 a 6:1. En realizaciones preferidas la proporción de PEG en relación con manitol es aproximadamente 5:1.

La integridad estructural de la formulación sólida se conserva cuando el manitol es manitol granulado. Resulta sorprendente que la formulación sólida de la invención sea tan fuerte estructuralmente con manitol granulado. En general se halló que el manitol granulado no se puede utilizar con concentraciones de otros materiales que excedan 25% en peso (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ta. Edición, *Pharmaceuticals Press*, 2006, página 452). Los inventores de la presente han descubierto que las formulaciones sólidas de la invención, que comprenden 60 a 90% p/p de materiales distintos de manitol, se elaboran fácilmente y tienen buena integridad estructural.

También se ha descubierto sorprendentemente que una formulación sólida de la invención que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas es menos proclive a pegarse al equipo de punzón y matriz que una formulación sólida que comprende PEG y una proporción menor de manitol o no comprende manitol. Esto es especialmente importante cuando se elaboran las formulaciones de la presente invención en escala comercial debido a que la suciedad en las máquinas elaboradoras puede llevar a un tiempo de inactividad con los crecientes costos asociados a este.

Pueden incluirse lubricantes en las formulaciones de comprimidos para reducir la tendencia de estos a pegarse al punzón o a la matriz luego de la presión sobre la matriz. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de potasio, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio y parafina.

Se pueden utilizar mezclas de los distintos lubricantes. Se ha descubierto que una formulación sólida de la invención que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas requiere una menor proporción de lubricante para evitar la adherencia de modo satisfactorio que un comprimido que comprende PEG y una proporción menor de manitol o no comprende manitol. Preferentemente, una formulación sólida de la invención comprende lubricante en una cantidad de 2,0% p/p o menor, por ejemplo 1,5% p/p o menor, o 1,0% p/p o menor. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,1 a 0,9% p/p, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, preferentemente 0,3 a 0,7% p/p. Por ejemplo, el lubricante está presente en una proporción de componente sólido (b) (tal como manitol): proporción de lubricante de 170:1 a 16:1, por ejemplo 57:1 a 20:1. Un lubricante particularmente preferido es estearato de magnesio. Si el lubricante es estearato de magnesio, este resulta eficaz para evitar la adherencia de forma satisfactoria cuando se utiliza en un nivel inferior a 1% p/p.

Por consiguiente, en una realización, el comprimido de la invención además comprende estearato de magnesio en una cantidad de 0,1 a 0,9% p/p, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, preferentemente 0,3 a 0,7% p/p, más preferentemente 0,5% p/p. Resulta sorprendente que el estearato de magnesio sea eficaz con estos niveles dado que, en general, se requiere estearato de magnesio con un nivel superior al 1% en formulaciones que comprenden

manitol (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ta. Edición, *Pharmaceuticals Press*, 2006, página 452).

Así, la presente invención proporciona una formulación sólida para administración como un sólido que comprende:

- 5 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
 (b) 10 – 40% p/p de manitol; y
 (c) 0,1 a 0,9% (por ejemplo, 0,2 a 0,8%, 0,3 a 0,7% tal como 0,5%) p/p de un lubricante tal como estearato de magnesio.

10 En algunas realizaciones, la proporción de manitol:lubricante es preferentemente 10:1 o mayor, preferentemente, 20:1 o mayor, por ejemplo, 25:1 o mayor tal como 30:1 o mayor (por ejemplo, 30:1 a 35:1 tal como 30,6:1 o 32,4:1).

15 En una realización, una formulación sólida de la invención no incluye saborizantes agregados. En una realización preferida, una formulación sólida de la invención incluye al menos un saborizante. Los saborizantes adecuados pueden obtenerse de diversos fabricantes y proveedores de saborizantes, por ejemplo International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Reino Unido), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, Reino Unido), Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, Reino Unido) o S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, Reino Unido). Los ejemplos de saborizantes adecuados incluyen naranja, lima-limón, limón, cítrico, chocolate, frutas tropicales, aloe vera, menta, té, frutilla, uva, grosella negra, ananá y vainilla, frambuesa-limón, sabor a cola, y sus combinaciones.

20 Los sabores preferidos son sabor a menta y frambuesa-limón.

25 El saborizante puede estar integrado a la formulación sólida o puede recubrir su superficie. En una realización, el saborizante está integrado a la formulación sólida. En dicha formulación sólida, el saborizante constituye preferentemente 0,1 a 15% p/p de la formulación sólida. Por ejemplo, el saborizante puede constituir hasta 0,1 a 5% p/p de la formulación sólida, por ejemplo 0,1 a 2,0% p/p, por ejemplo 0,2 a 2,0% p/p. Cuando el saborizante es menta, está presente preferentemente con un nivel de 0,1 a 1,0% p/p, por ejemplo 0,15 a 0,5% p/p. Este nivel se prefiere especialmente cuando el sólido del componente (b) tal como manitol está presente en un nivel de 14 a 17% p/p de la formulación sólida de la invención. Cuando el saborizante es frambuesa-limón, está preferentemente presente en un nivel de 0,5 a 2,0% p/p, por ejemplo 1,0 a 2,0%, por ejemplo 1,2 a 1,8% p/p. Este nivel se prefiere particularmente cuando el sólido del componente (b) tal como manitol está presente en un nivel de 14 a 17% p/p de la formulación sólida de la invención.

30 En una realización, el sólido del componente (b) tal como manitol y el saborizante están presentes, por ejemplo, en una proporción de sólido:saborizante de 170:1 a 3:1; cuando el saborizante es menta, el sólido del componente (b) tal como manitol y el saborizante están presentes preferentemente en una proporción de sólido:saborizante de 113:1 a 28:1. Cuando el saborizante es frambuesa-limón, el sólido del componente (b) tal como manitol y saborizante están presentes preferentemente en una proporción de sólido del componente (b):saborizante 14:1 a 7:1.

35 Así, la presente invención proporciona una formulación sólida que comprende:

- 40 (a) 70 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da.
 (b) 10 – 20% p/p de un sólido tal como manitol.
 (c) 0 – 2,0% p/p de lubricante; y
 45 (d) 0 – 2,0% p/p de saborizante.

En una realización, el saborizante es menta, preferentemente presente en un nivel de 0,1 a 1% p/p, tal como por ejemplo, 0,4% p/p, o frambuesa-limón, preferentemente presente en un nivel de 0,5 a 2% p/p, por ejemplo 1,5% p/p.

50 Una formulación sólida de la invención puede comprender uno o varios edulcorantes. Los edulcorantes pueden estar basados en azúcar. Preferentemente, no están basados en azúcar. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfame potásico (acesulfame K), sucralosa y sacarina o sus combinaciones. Por otra parte, puede preferirse que las formulaciones de la invención estén sustancialmente exentas de edulcorantes agregados, por ejemplo para minimizar la cantidad de componentes distintos en la formulación. Cuando están presentes, los edulcorantes pueden, por ejemplo, estar presentes en una cantidad de 0,01 a 1% p/p. Más preferentemente, un edulcorante puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 1% p/p. El nivel de edulcorante requerido para obtener un sabor satisfactorio puede depender de la presencia, la identidad y cantidad, de los otros componentes de la formulación.

55 En general no es necesario que una formulación sólida de la invención incluya conservantes ni

antioxidantes. No obstante, se pueden incluir bajos niveles de antioxidantes o conservantes si se lo requiere. Se prefiere que las formulaciones de la presente invención estén también sustancialmente exentas de agentes de enmascaramiento del "sabor a sal", tales como agentes que enmascaran el sabor del sulfato de sodio, (distintos de los saborizantes mencionados en la presente) y de sales de ácidos no grasos tales como sales de ácidos minerales.

5 Una formulación sólida de la invención puede tener cualquier tamaño conveniente. Como se mencionó anteriormente, un comprimido debe ser suficientemente grande como para proporcionar la cantidad deseada de PEG al sujeto, pero no ser tan grande como para que resulte incómodo en la boca, difícil de masticar o chupar, o difícil para envasar. Un comprimido puede, por ejemplo, tener una masa de 0,5 a 10 g, más preferentemente 0,5 a 5 g, por ejemplo, 1,0 a 5,0 g, por ejemplo, 2,0 a 3,5 g, por ejemplo 2,5 a 3,5 g. En una realización, un comprimido de la
10 invención tiene una masa de 2,5 a 3,0 g, por ejemplo 2,75 g. Para ciertos usos, cuando se ha de administrar a un sujeto una cantidad mayor de PEG, puede resultar conveniente un comprimido más grande, por ejemplo, con una masa de 3 a 10 g, por ejemplo 3 a 5 g, 3 a 7 g, 4 a 7 g, o 5 a 8 g, por ejemplo, 4 a 7 g. Para ciertos usos, cuando se ha de administrar a un sujeto una cantidad menor de PEG, por ejemplo, para uso pediátrico, puede resultar conveniente un comprimido más pequeño, por ejemplo, que tenga una masa de 0,5 a 2,0 g, por ejemplo 1,0 a 1,75
15 g, por ejemplo 1,25 a 1,50 g.

Por lo tanto, una formulación sólida de la invención puede ser una formulación sólida con una masa de 2,0 a 3,5 que comprende:

- (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 0,20 – 1,40 g de un sólido tal como manitol.

Por lo tanto, una formulación sólida de la invención puede ser una formulación sólida con una masa de 2,5 a 3,5 g que comprende:

- (a) 1,25 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 0,25 – 1,40 g de sólido tal como manitol.

Por lo tanto, de modo similar, una formulación de la invención puede ser una formulación sólida con una masa de 1,0 a 1,75 g que comprende:

- (a) 0,50 – 1,575 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 0,10 – 0,70 g de sólido tal como manitol.

Como se mencionó anteriormente, puede estar presente un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una formulación sólida de la invención en una cantidad de 2% p/p o menos, por ejemplo 1% p/p o menos. Una formulación sólida de la invención con una masa de 2,0 a 3,5 g puede comprender por lo tanto 0,07 g o menos de lubricante, por ejemplo 0,35 g o menos de lubricante. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de
40 0,002 a 0,0315 g, por ejemplo 0,004 a 0,028 g, por ejemplo 0,006 a 0,0245 g. Una formulación más grande de la invención con una masa de 3,0 a 7,0 g puede comprender 0,14 g o menos de lubricante, por ejemplo, 0,07 g o menos de lubricante. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,003 a 0,063 g, por ejemplo 0,006 a 0,056 g, por ejemplo, 0,009 a 0,049 g. Una formulación más pequeña de la invención con una masa de 1,0 a 1,75 g puede comprender 0,035 g o menos de lubricante, por ejemplo 0,0175 g o menos de lubricante. Por ejemplo,
45 puede comprender lubricante en una cantidad de 0,001 a 0,01575 g, por ejemplo 0,002 a 0,014 g, por ejemplo 0,003 a 0,01225 g.

Como se mencionó anteriormente, el saborizante puede estar presente en una formulación sólida de la invención y, cuando está presente, este preferentemente constituye 0,1 a 15% p/p de la formulación sólida. Una formulación sólida de la invención con una masa de 2,0 a 3,5 g puede comprender por lo tanto 0,002 a 0,525 de saborizante, por ejemplo 0,002 a 0,175 g, por ejemplo 0,002 a 0,07 g, por ejemplo 0,004 a 0,07 g de saborizante. Una formulación más grande de la invención con una masa de 3,0 a 7,0 g puede comprender 0,003 a 1,05 g de saborizante, por ejemplo 0,003 a 0,35 g, por ejemplo 0,003 a 0,14 g, por ejemplo 0,006 a 0,14 g de saborizante. Una formulación más pequeña de la invención con una masa de 1,0 a 1,75 g puede comprender 0,001 a 0,2625 g de saborizante, por ejemplo 0,001 a 0,0525 g, por ejemplo 0,001 a 0,021 g, por ejemplo 0,002 a 0,021 g de saborizante.

Por ejemplo, una formulación sólida de la invención puede comprender:

- (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
- (b) 10 – 30% p/p de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,1 – 2,0% p/p de lubricante; y
- (d) 0,1 – 15% p/p de saborizante.

En una realización, una formulación sólida de la invención comprende:

- 5 (a) 70 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 8.000 Da;
 (b) 10 – 25% p/p de un sólido tal como manitol;
 (c) 0,1 – 1,5% p/p de estearato de magnesio; y
 (d) 0,1 – 2,0% p/p de saborizante.

10 Por ejemplo, una formulación sólida de la invención comprende:

- 10 (a) 75 – 89% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
 (b) 10 – 20% p/p de un sólido tal como manitol;
 15 (c) 0,2 – 0,8% p/p de estearato de magnesio; y
 (d) 0,1 – 1,0% p/p de saborizante.

Por ejemplo, una formulación sólida de la invención puede comprender:

- 20 (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
 (b) 0,20 – 1,40 g de un sólido tal como manitol;
 (c) 0,002 – 0,07 g de lubricante; y
 (d) 0,002 – 0,525 g de saborizante.

25 En una realización, una formulación sólida de la invención comprende:

- 30 (a) 1,40 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 8.000 Da;
 (b) 0,20 – 0,875 g de un sólido tal como manitol;
 (c) 0,002 – 0,0525 g de estearato de magnesio; y
 (d) 0,002 – 0,07 g de saborizante.

Por ejemplo, una formulación sólida de la invención comprende:

- 35 (a) 1,5 – 3,115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
 (b) 0,20 – 0,70 g de un sólido tal como manitol;
 (c) 0,004 – 0,016 g de estearato de magnesio; y
 40 (d) 0,002 – 0,035 g de saborizante.

Por ejemplo, una formulación sólida de la invención comprende:

- 45 (a) 2.273 a 2.284 mg de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
 (b) 420 a 446 mg de un sólido tal como manitol;
 (c) 13,5 a 13,75 mg de estearato de magnesio; y
 (d) 11 a 42 mg de saborizante tal como menta o frambuesa-limón.

Las formulaciones sólidas de la invención pueden envasarse de cualquier manera que resulte conveniente.

50 Por ejemplo, una pluralidad de unidades (por ejemplo, comprimidos) de la formulación sólida de la presente invención (tal como 5, 10, 15 o 20) se puede envasar en la forma convencional en la industria de los suplementos vitamínicos. Por ejemplo, pueden envasarse en un tubo (tal como un tubo de PTFE) equipado con un medio de cierre de quita y pon, por ejemplo, un tapón.

55 Por otra parte, las formulaciones sólidas de la invención se pueden proporcionar en un frasco u otro envase con una tapa de quita y pon, o en una bolsa o dentro de un envoltorio (por ejemplo un envoltorio de papel de aluminio). Preferentemente, también está presente un desecante. Por otra parte, pueden envasarse en un envase blíster. En una realización, las formulaciones sólidas se envasan dentro de un tubo, un frasco, una bolsa, un envoltorio u otro envase sin ningún envoltorio alrededor de las unidades individuales (por ejemplo, comprimidos). Opcionalmente, las unidades individuales de las formulaciones sólidas de la presente invención pueden tener un
 60 envoltorio. En una realización preferida, se proporcionan 30 unidades de la formulación de las presentes invenciones divididas en tres tubos (por ejemplo, 10 unidades por tubo) u otro envase opcionalmente junto con las instrucciones de uso. Las unidades de la presente invención también se pueden proporcionar en una bolsa de repuesto que permite volver a llenar los tubos previamente obtenidos con las unidades de la invención.

Las formulaciones sólidas de la invención se pueden tomar solas como se presentan y el sujeto puede

5 masticarlas o chuparlas. No es necesario que el sujeto beba agua u otro líquido con la formulación sólida. Algunos sujetos podrían beber agua u otro fluido con la formulación sólida o inmediatamente después de tomar una formulación sólida de la invención para facilitar la ingestión. La comodidad del envase y la ausencia de necesidad de beber agua u otra bebida aumentan en gran medida la comodidad de las formulaciones sólidas para los sujetos en comparación con otras formas de productos sobre la base de PEG que están actualmente en el mercado. Las formulaciones de la presente invención se pueden consumir antes de ingerir la comida o un refrigerio, junto con la comida o un refrigerio o después de la comida o un refrigerio.

10 En una realización, una formulación sólida de la invención se puede usar para evitar trastornos gastrointestinales. La formulación puede ser especialmente beneficiosa para mantener un buen estado de salud, en especial un buen estado de salud gastrointestinal. Por ejemplo, la formulación puede evitar la deshidratación de las heces, puede ablandar las heces para facilitar la defecación, evitar la constipación y permitir el tránsito gastrointestinal regular. La formulación sólida de la invención puede utilizarse para promover el ablandamiento de las heces, aumentar el peso de las heces y/o aumentar la frecuencia de la defecación en sujetos sanos. La mejora de esas características puede llevar a un aumento de la sensación de bienestar.

15 Así, la invención proporciona un método para evitar los trastornos gastrointestinales en un sujeto sano, por ejemplo, ablandamiento de las heces, aumento del peso de las heces y/o aumento de la frecuencia de la defecación, evitar la deshidratación de las heces, ablandar las heces para facilitar la defecación o evitar la constipación en un sujeto sano, que comprende administrar una formulación sólida de acuerdo con la invención. En particular, esta proporciona un método para evitar de manera no terapéutica los trastornos gastrointestinales en un sujeto sano, por ejemplo, ablandamiento de las heces, aumento del peso de las heces y/o aumento de la frecuencia de la defecación, evitando la deshidratación de las heces, el ablandamiento de las heces para facilitar la defecación o evitar la constipación en un sujeto sano.

20 Como se utiliza en la presente, el término “no terapéutico” y sus variantes gramaticales significan que las formulaciones de la presente invención preferentemente no tienen sobre el cuerpo un efecto farmacológico, inmunológico ni metabólico mensurable.

25 Las formulaciones de la presente invención pueden ser particularmente adecuadas para los sujetos mayores de 50 años, por ejemplo, mayores de 60, 65 o 70 años. Los sujetos sanos de la presente invención pueden ser aquellos que son particularmente susceptibles de episodios de constipación y desean demorar o reducir la frecuencia de tales episodios o evitar la aparición de constipación. Al hacerlo, las formulaciones de la presente invención pueden reducir la necesidad por parte de dichos sujetos de recurrir a medidas de intervención directa tales como el uso de laxantes. Las fórmulas de la invención también pueden evitar la dificultad para defecar lo cual puede ser especialmente beneficioso en sujetos sanos (es decir, que tienen movimiento intestinal normal) pero que son hipertensos y tal dificultad conlleva un grado de riesgo para el sujeto.

Los sujetos de la presente invención son mamíferos y típicamente seres humanos.

35 En una realización, el sujeto generalmente toma hasta 6 g (o aproximadamente) por día de PEG, por ejemplo 2 a 6 g por día, por ejemplo 3 a 5 g por día, por ejemplo 4 a 5 g por día. En esa realización, la formulación está exenta de componentes de una naturaleza y cantidad que tengan efecto laxante. No se considera que el PEG tenga una actividad laxativa de importancia en un adulto cuando se toma en una dosis de 6 g diarios. Tampoco se considera que el manitol, ni los componentes saborizantes y lubricantes tengan una actividad laxativa de importancia en los niveles diarios a los cuales se proporcionan cuando la formulación proporciona hasta 6 g de PEG diarios. Para una formulación sólida de 2,0 a 3,5 g de masa total y que comprende 85% de PEG p/p, se le puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 o 2, o 1, 2 o 3 por día (para proporcionar hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios). Para una formulación sólida más pequeña (de, por ejemplo, 1,0 a 1,75 g de masa total), se puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 a 6 por día, por ejemplo 2 a 5 por día (para proporcionar hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios). Contrariamente, para una formulación más grande (de, por ejemplo, un total de 3,0 a 7,0 g de masa total), se puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 o 2 por día (para proporcionar hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios).

40 Las formulaciones de la presente invención son particularmente adecuadas para posibilitar al sujeto el consumo de 6 g (o aproximadamente) de PEG en forma crónica. Preferentemente, las formulaciones de la presente invención posibilitan al sujeto el consumo de 4 a 5 g (por ejemplo, 4 g o aproximadamente) de PEG diarios. Dicha cantidad de PEG, tomada de forma crónica (por ejemplo, diariamente), proporciona las ventajas mencionadas anteriormente en términos de evitar trastornos gastrointestinales, (en particular, aquellos relacionados con la defecación), y mantener la salud gastrointestinal sin provocar excesivas molestias gastrointestinales (por ejemplo, heces sueltas).

45 Si bien el consumo de una cantidad mayor de PEG (por ejemplo, 10 g o más) de forma crónica puede ser eficaz para prevenir o ciertamente tratar trastornos del sistema gastrointestinal, es probable que dicha cantidad produzca trastornos gastrointestinales indeseados. Como se mencionó anteriormente, si por otra parte, el sujeto que consume cantidades mayores de PEG es sano, es más probable que discontinúe el consumo independientemente del beneficio de continuarlo, si dicho consumo es incómodo, inconveniente o de otro modo desagradable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación sólida para evitar trastornos gastrointestinales o mantener la salud gastrointestinal como se describió anteriormente en un sujeto sano, cuya formulación es de un tamaño no demasiado grande como para que su consumo resulte incómodo, tiene buena sensación en boca y es de fácil elaboración y no obstante proporciona una cantidad eficaz de PEG sin necesidad de consumir demasiadas unidades de la formulación como para que resulte molesto. Al hacerlo, la formulación de la presente invención posibilita el uso crónico de forma diaria o regular por parte de un sujeto sano.

Así, la presente invención proporciona una formulación sólida para administración oral como un sólido (preferentemente con una masa de 1,0 a 5,0 g) a un sujeto sano (tal como un ser humano) para utilizarla en un método para evitar trastornos gastrointestinales o mantener la salud gastrointestinal, por ejemplo, para ablandar las heces, aumentar el peso de las heces y/o aumentar la frecuencia de la defecación, evitar la deshidratación de las heces, ablandar las heces para facilitar la defecación o evitar la constipación, donde la formulación comprende:

- (a) 50 – 90% p/p (por ejemplo 60 a 90% p/p, preferentemente 70 a 90% p/p, más preferentemente 70 a 89% p/p, por ejemplo 75 a 89% p/p, por ejemplo, 78 a 89% p/p, 80 a 85% p/p, 81 a 85% p/p, 80 a 84% p/p, 82 a 84% p/p) de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 10 - 40% p/p (por ejemplo, 10 a 25% p/p, 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p, por ejemplo 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a 17% p/p) de un sólido tal como manitol; conjuntamente con
- (c) lubricante opcional, saborizante opcional y/o edulcorante opcional tal como se describió anteriormente;

y donde el método comprende administrar dicha formulación de modo que el sujeto consuma hasta 6 g (o aproximadamente) de PEG diarios.

Así, la presente invención proporciona una formulación sólida para masticar o chupar para administración oral como un sólido que comprende:

- (a) 2,0 a 3,5 g de PEG, por ejemplo 2,1 a 2,5 g, que tiene un peso molecular promedio de 3.000 a 4.000 Da.
- (b) 250 a 500 mg, por ejemplo 420 a 450 mg, de un sólido tal como manitol.
- (c) saborizante opcional, el cual si está presente lo está en una cantidad de 5 a 75 mg.
- (d) lubricante opcional tal como estearato de magnesio, el cual si está presente lo está en una cantidad de 5 a 25 mg.

Preferentemente, dicho método comprende administrar dicha formulación de modo que el sujeto consuma entre 2 g y 6 g, por ejemplo, 2 g a 5,5 g por día. Preferentemente, dicho método se lleva a cabo diariamente o día por medio. Preferentemente el método se lleva a cabo durante un período de por lo menos dos semanas, preferentemente a menos un mes calendario, más preferentemente por lo menos 6 meses calendario consecutivos, o por lo menos 12 meses calendario consecutivos, o por lo menos 24 o por lo menos 36 meses calendario consecutivos.

La presente invención también proporciona un comprimido que comprende 2 g de PEG 3.350 o aproximadamente y sabor a frambuesa-limón o menta para evitar trastornos gastrointestinales, evitar la deshidratación de las heces, ablandar las heces para facilitar la defecación, evitar la constipación y permitir el tránsito intestinal regular. El sujeto puede consumir 1 a 2 comprimidos diariamente. El comprimido puede ser parte de un paquete con múltiples comprimidos, por ejemplo, treinta comprimidos. Un paquete con múltiples comprimidos, por ejemplo, una caja de cartón, se puede dividir ulteriormente o esta misma puede contener envases que comprenden cada uno por ejemplo, diez comprimidos; por ejemplo, una caja de cartón puede contener tres tubos, que contienen diez comprimidos cada uno. El envase o los envases, tales como tubos, preferentemente poseen un sello a prueba de adulteraciones. El envase o los envases preferentemente contienen además instrucciones para el uso de las formulaciones. Las instrucciones de uso preferentemente instruyen al sujeto para que coloque el comprimido individual en la boca y para que lo mastique o lo chupe hasta que se disuelva completamente; opcionalmente, se puede beber un vaso de agua para colaborar con el método.

También se describió al PEG como eficaz para prevenir el cáncer de colon y/o rectal (ver EP1124566). Por consiguiente, en una realización adicional, una formulación sólida de la invención puede utilizarse como una composición sobre la base de PEG para tratar o prevenir el cáncer de colon y/o rectal (por ejemplo, cáncer colorrectal). También se proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer de colon y/o rectal en un sujeto que comprende administrar al sujeto una formulación sólida de la invención. Las cantidades diarias adecuadas de PEG que han de ser eficaces en esta realización son por ejemplo, 6,5 g o más, por ejemplo 8,0 g o más, por ejemplo, 6,5 a 100 g, por ejemplo 8 a 50 g PEG diarios. Para alcanzar la cantidad deseada de PEG, se le debe administrar a un sujeto una cantidad adecuada de formulaciones sólidas de la invención con un contenido adecuado de PEG. La cantidad de formulaciones sólidas requeridas depende de la concentración de PEG en las formulaciones y de la

masa de cada formulación sólida. Una reducción en la cantidad total de PEG en cada formulación sólida proporciona un aumento a prorrata de la cantidad de formulaciones sólidas que tendrá que tomar el sujeto.

5 En esta realización, las formulaciones sólidas de la invención preferentemente están exentas de componentes cuya naturaleza y cantidad tienen efecto laxativo, distintos de PEG y/o manitol.

10 Se hará evidente al lector de esta memoria descriptiva, que el término “que comprende” y sus variantes gramaticales, en relación con las realizaciones de la invención descriptas anteriormente, pueden ser en cambio “que consisten esencialmente en” o “que consisten en”.

10 **EJEMPLOS**

15 **Ejemplo 1: Comparación entre comprimidos con PEG sin manitol y comprimidos con PEG que incluyen manitol**

15 Se prepararon los comprimidos descritos en la Tabla 1a. Los materiales se dispensaron y luego se mezclaron en bolsa. Se comprimieron las cantidades de la fórmula unitaria en una máquina Manesty D a una velocidad normal de elaboración y con punzón y matriz convencional plana de acero inoxidable con diámetro de 22 mm y borde biselado e insertos de PTFE. Se observaron las propiedades de los comprimidos las cuales se proporcionan en la Tabla 1b a continuación. En las tablas, * denota ejemplo comparativo.

20 En las Tablas 1a y 1b se observa que los comprimidos 1A, elaborados únicamente con PEG, se adhieren a los punzones y resultaron decaados y astillados. Fue posible reducir el decaado y astillado en cierta medida mediante la inclusión de estearato de magnesio, como se observa en los comprimidos 1B, 1C y 1D. Sin embargo, los comprimidos que contienen estearato de magnesio tienen mal sabor y la dureza era insuficiente, particularmente con el agregado de cantidades mayores de estearato de magnesio en los comprimidos 1C y 1D. Por el contrario, el comprimido 1E que incluye manitol tuvo mejor sabor, buena dureza y la elaboración resultó adecuada con un mínimo decaado.

25 Se observa que el agregado de manitol proporciona un comprimido que tiene buenas características de procesamiento con tan sólo 0,5 % p/p de lubricante de estearato de magnesio. También se observó que se logra un sabor agradable del comprimido que contiene manitol, lo cual no se logra con el comprimido que carece de manitol.

Tabla 1a – Composición de los comprimidos 1A a 1E

Componente	Comprimido 1A*		Comprimido 1B*		Comprimido 1C*		Comprimido 1D		Comprimido 1E	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG promedio 3.000-4.000	3.000mg (100%)	5,00kg	2.985mg (99,5%)	4,98kg	2.700mg (90%)	4,50kg	2.400mg (80%)	4,00kg	2.535mg	4,23kg
Manitol	-	-	-	-	-	-	-	-	450mg (15%)	0,75kg
Estearato de magnesio	-	-	15mg (0,5%)	0,03kg	300mg (10,0%)	0,5kg	600mg (20%)	1,00kg	15mg (0,5%)	0,03kg
Peso total	3.000mg		3.000mg		3.000mg		3.000mg		3.000mg	

Tabla 1b – Propiedades de los comprimidos 1A a 1E

Facilidad de elaboración	Decapado, astillado y adherencia a los punzones.	Escasa dureza y peso. Compresión dificultosa.	Algo de decapado. Compresión dificultosa.	Imposibilidad para formar el comprimido.
Sabor	Mal sabor.	Mal sabor.	Mal sabor.	Sabor mejorado.
Dureza	6,37-13,59kg	2,47-5,60kg	0,7-1,8kg	0,4-6,1kg

Ejemplo 2: Comparación de comprimidos que contienen distinto % p/p de manitol

5 Se prepararon los comprimidos descritos en la Tabla 2 combinando los ingredientes secos y
comprimiéndolos mediante una máquina con punzón y matriz. En el caso de los comprimidos 2A a 2C, la máquina
era una Manesty D con 16 punzones con punzón convencional de acero inoxidable y matriz plana con diámetro de
22mm y borde biselado e insertos de PTFE y vulcalon fabricada por I Holland Ltd. En el caso de los comprimidos 2D
y 2E, las cantidades de la formula unitaria se comprimieron en una máquina Manesty D a una velocidad normal de
10 fabricación y con punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22mm y borde biselado.
Se observaron las propiedades de los comprimidos las cuales se proporcionan en la Tabla 2b a continuación. En las
tablas, * denota ejemplo comparativo.

15 El comprimido 2A tenía un sabor aceptable. Sin embargo, los comprimidos eran proclives a adherirse a la
máquina elaboradora de comprimidos, y muchos comprimidos estaban decapados o laminados, lo que los tornaba
descartables.

20 El comprimido 2B contenía el mismo saborizante que el comprimido 2A, pero más manitol (15,3% versus
9,1% en 2A) y menos saborizante (1,5% versus 5,4%). El comprimido 2B tenía un sabor inaceptable y no había
evidencia de adherencia en la máquina elaboradora de comprimidos, ni decapado ni laminado de los comprimidos.
El comprimido 2C contiene cantidades de PEG, manitol y estearato de magnesio similares a las del comprimido 2B,
25 pero el saborizante es menta. Presenta características similares al comprimido 2B. El comprimido 2D no contenía
saborizante, y contenía 10% de manitol. Este no mostró decapado ni adherencia y sólo una pequeña cantidad de
astillado. El comprimido 2E no contenía saborizante, y contenía 40% de manitol. Este mostró buenas características
de elaboración. Los comprimidos 2D y 2E no tenían un sabor distintivo en comparación con los comprimidos 2A a
2C. Esto se debe muy probablemente a la falta de saborizante. El sabor, sin embargo, no era desagradable. Los
comprimidos 2F y 2H mostraron en su totalidad buenas características de elaboración y un sabor aceptable.

Se observa que un comprimido que contiene de 59,5 a 89,5% p/p de PEG (en particular 82,7 u 82,9% p/p
de PEG) y 10 a 40% p/p de manitol (en particular 15,3 a 16,2% p/p de manitol) posee características de elaboración
mejoradas en relación con un comprimido que contiene 85,0% de PEG y 9,1% de manitol.

Tabla 2a – Composición de los comprimidos 2A a 2E

Componente	Comprimido 2A*		Comprimido 2B		Comprimido 2C			Comprimido 2D		Comprimido 2E	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Lote de 255kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.339mg (85,0%)	4,25kg	2.273,7 mg (82,7%)	4,144kg	2.284mg (82,9%)	4,155kg	212kg	2.685mg (89,5%)	4,48kg	1.785mg (59,5%)	2.98kg
Manitol	250mg (9,1%)	0,45kg	420,75 mg (15,3%)	0,765kg	446mg (16,2%)	0,810kg	41kg	300mg (10%)	0,50kg	1.200mg (40%)	0,75kg
Estearato de magnesio	13,75mg (0,5%)	0,03kg	13,75mg (0,5%)	0,025kg	13,75mg (0,5%)	0,025kg	1kg	15mg (0,5%)	0,03kg	15mg (0,5%)	0,03kg
Saborizante	150mg (5,4%) (frambuesa-limón)	0,27kg	41,8mg (1,5%) (frambuesa-limón)	0,075kg	11mg (0,4%) (menta)	0,020kg	1kg	-	-	-	-
Peso total	2.752,75 mg		2.749,3 mg		2.754,75 mg			3.000mg		3.000mg	

Tabla 2a (continuación)

Componente	Comprimido 2F		Comprimido 2G		Comprimido 2H	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.270mg (79%)	3,96Kg	2.045mg (74%)	3,705Kg	1.900mg (69%)	3,46Kg
Manitol	574mg (20%)	1,0Kg	690mg (25%)	1,25Kg	827mg (30%)	1,5Kg
Estearato de magnesio	14mg (0,49%)	0,025Kg	14mg (0,5%)	0,025Kg	14mg (0,5%)	0,025Kg
Saborizante	11mg (Menta) (0,38%)	0,02Kg	11mg (menta) (0,4%)	0,02Kg	11mg (Menta) (0,4%)	0,02Kg
Peso total	2.870mg	5,0Kg	2.760mg	5,0Kg	2.756mg	5,0Kg

Tabla 2b – Propiedades de los comprimidos 2A a 2E

Facilidad de elaboración	Algo de decapado, astillado y adherencia a los punzones.	Elaboración confiable con mínimo decapado, astillado o adherencia a escala de 255kg. Buenos pesos y dureza en la totalidad de un lote a escala de 5kg.	Elaboración confiable con mínimo decapado, astillado o adherencia a escala de 255kg. Ni adherencia ni decapado; buen peso y control de dureza; buen aspecto a escala de 5kg.	Algo de astillado de los comprimidos, pero aceptable. Peso y dureza homogéneos.	Buen control, buen aspecto.
Sabor	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Insípido	Insípido
Dureza	No se midió	8,95-14,29kg (medición para un lote de 5kg)	6,34-9,19kg (medición para un lote de 5kg)	4,42-7,34kg	5,96-10,2kg

Tabla 2b (continuación) – Propiedades de los comprimidos 2F a 2H

Facilidad de elaboración	Buen aspecto del comprimido, sin decapado	Buen aspecto del comprimido, sin decapado	Buen aspecto del comprimido, sin decapado
Sabor	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Sabor aceptable
Dureza	6,28-14,4Kg	5,12-7,5Kg	7,27Kg – 10,15Kg

Ejemplo 3: Comparación de comprimidos que contienen manitol y diferentes % p/p de estearato de magnesio

- 5 Se prepararon los comprimidos descritos en la Tabla 3a. Se dispensaron los materiales y luego se mezclaron en bolsa. Se comprimieron las cantidades de la fórmula unitaria en una máquina Manesty D a velocidad normal de elaboración y con un punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22 mm y borde biselado e insertos de PTFE. Se observaron las propiedades de los comprimidos, las cuales se proporcionan en la Tabla 3b a continuación. En las tablas, * denota ejemplo comparativo.
- 10 Se observa en las Tablas 3a y 3b que los comprimidos que contienen PEG y 15% p/p de manitol y 0,2%, 0,5% o 5,0% p/p de estearato de magnesio tienen buenas propiedades de elaboración y sabor aceptable.

Tabla 3a – Composición de los comprimidos 3A a 3C

Componente	Comprimido 3A		Comprimido 3B		Comprimido 3C	
	Fórmula unitaria	Mezcla 5kg bolsa	Fórmula unitaria	Mezcla 5kg bolsa	Fórmula unitaria	Mezcla 5kg bolsa
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.544mg (84,8%)	4,24kg	2.400mg (80%)	4,0kg	2.535mg (84,5%)	4,23kg
Manitol	450mg (15%)	0,75kg	450 mg (15%)	0,75kg	450mg (15%)	0,75kg
Estearato de magnesio	6mg (0,2%)	0,01kg	150mg (5%)	0,25kg	15mg (0,5%)	0,03kg
Saborizante	-	-	-	-	-	-
Peso total	3.000 mg		3.000 mg		3.000 mg	
Tabla 3b – Propiedades de los comprimidos 3A a 3C						
Facilidad de elaboración	Comprimidos decajado	aceptables,	sin	Comprimidos aceptables		Leve decajado
Sabor	Insípido			Insípido, ligeramente artificial		Sabor mejorado
Dureza	5,4-11,0kg			4,42-7,34kg		0,4-6,1kg

Ejemplo 4: Comparación de diversos sabores de comprimidos que contienen PEG + manitol

Se prepararon comprimidos análogos a los comprimidos del Ejemplo 2 con una variedad de saborizantes combinando los ingredientes secos y comprimiendo en una máquina de punzón y matriz. La máquina era una Manesty D con 16 punzones con punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22 mm y borde biselado e insertos de PTFE y vulcanon fabricada por I Holland Ltd.

Se proporcionaron los comprimidos a un panel de degustación. Se le pidió al panel que probara cada uno de los comprimidos poniendo énfasis en el sabor, calificándolos desde 1 (desagradable) hasta 5 (agradable). Había 22 degustadores y se sumaron sus calificaciones. Se halló que se preferían los comprimidos con sabor a menta (calificación = 65) y los comprimidos con sabor a limón-frambuesa (calificación = 87) por sobre los comprimidos con sabor a lima-limón (calificación = 37) y los comprimidos con sabor a naranja (calificación = 23).

Ejemplo 5: Comparación de comprimidos que contienen otros sólidos diversos

De la misma forma que los comprimidos del Ejemplo 2 anterior, se prepararon comprimidos que contenían otros sólidos distintos de manitol. La composición y las propiedades de estos comprimidos se detallan en la Tabla 5a y 5b a continuación.

Tabla 5a – Comparación de sólidos alternativos

Componente	Comprimido 5A Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 5B Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 5C Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.276mg/4,145Kg (83%)	2.279mg/4,145Kg (83%)	2.280mg/4,145Kg
Sólido	<u>Sorbitol</u> 445mg/0,81Kg (16,2%)	<u>Lactosa/Almidón¹</u> 446mg/0,81Kg (16,2%)	<u>Xilitol</u> 446mg/0,81Kg
Estearato de magnesio	14mg/0,025Kg (0,51%)	14mg/0,025Kg (0,51%)	14mg/0,025Kg (0,51%)
Saborizante	11mg/0,02Kg (0,40%)	11mg/0,02Kg (0,40%)	11mg/0,02Kg (0,40%)
Peso total	2.746mg / 5,0Kg	2.753mg/5,0Kg	2.750mg/5,0Kg

El compuesto lactosa/almidón, StarLac® (Roquette Pharma, Northants, RU) es un compuesto secado por pulverización que consiste en 85% de monohidrato alfa-lactosa (Farmacopea Europea / Farmacopea de los EE.UU. – Formulario Nacional de los EE.UU.) y 15% de materia seca de almidón de maíz (Farmacopea Europea / Farmacopea de los EE.UU. – Formulario Nacional de los EE.UU.).

Tabla 5b – Propiedades de los comprimidos 5A a 5C

Facilidad de elaboración	Comprimido con buen aspecto, sin decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado
Sabor	Sabor correcto, pero carece de la sensación en boca mejorada de los comprimidos con manitol	Buena dureza, sabor insípido	Sabor correcto, pero el comprimido es demasiado blando
Dureza	6,97-10,09Kg	4,13-9,4Kg	4,67-7,99Kg

Ejemplo 6 – Comparación de comprimidos que contienen otros sólidos diversos

De la misma forma en que se prepararon los comprimidos del Ejemplo 2 precedente, se prepararon comprimidos que contienen otros sólidos distintos de manitol. La composición y las propiedades de estos comprimidos se detallan en la Tabla 6a y 6b a continuación.

Tabla 6a – Comparación de sólidos alternativos

Componente	Comprimido 6A Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 6B Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 6C Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.279mg/4,145Kg (82,9%)	2.279mg/4,145Kg (82,9%)	2.263mg/4,145Kg (82,9%)
Sólido	Lactosa 445mg/0,810Kg (16,2%)	Dextrato ¹ 440mg/0,800Kg (16,0%)	Celulosa ² 442mg/0,810Kg (16,2%)
Estearato de magnesio	14mg/0,025Kg (0,5%)	14mg/0,025Kg (0,50%)	13,6mg/0,025Kg (0,5%)
Saborizante	11mg/0,020Kg (0,4%)	11mg/0,020Kg (0,4%)	11mg/0,020Kg (0,4%)
Peso total	2.750mg/5,0Kg	2.746mg/4,99Kg	2.730mg/5,0Kg

¹ Emdex[®], comercializado por JRS Pharma, Rosenberg, Alemania.

5 ² Avicel[®], celulosa microcristalina, comercializada por FMC biopolímeros, Filadelfia, EE.UU.

Tabla 6b – Propiedades de los comprimidos 6A a 6C

Facilidad de elaboración	Comprimido con buen aspecto, sin decapado, dureza adecuada	Comprimido con buen aspecto, con algo de decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado
Sabor	Sabor correcto, pero demasiado insípido	Sabor agradable pero demasiado suave	Sabor desagradable
Dureza	5,2-13,6Kg	5,4-11,9Kg	7,1-13,4Kg

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende:
 - 5 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
 - (b) 10 – 40% p/p de un sólido.
- 10 2. Una formulación sólida para administración oral como un sólido que comprende:
 - (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
 - (b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado del grupo: sorbitol, lactosa, lactosa y almidón, dextratos, celulosa, xilitol, maltitol y manitol.
- 15 3. Una formulación sólida según la reivindicación 2 donde el sólido es lactosa y almidón, por ejemplo dicho sólido es un compuesto que comprende monohidrato de lactosa y almidón de maíz tal como Starlac®.
- 20 4. Una formulación sólida para administración oral como un sólido, que comprende:
 - (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
 - (b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado de sorbitol, lactosa, lactosa y almidón como por ejemplo un compuesto que comprende monohidrato de lactosa y almidón de maíz tal como Starlac®, dextratos, celulosa, xilitol, maltitol y manitol.
- 25 5. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende 82 a 84% p/p de PEG.
- 30 6. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende 10 a 20% p/p de sólido del componente (b).
- 35 7. Una formulación sólida según cualquier reivindicación precedente donde el sólido del componente (b) es manitol, tal como por ejemplo manitol granulado, xilitol, lactosa y almidón, o sorbitol.
8. Una formulación sólida según la reivindicación 7 donde el sólido del componente (b) es manitol, por ejemplo, manitol granulado.
9. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el PEG tiene un peso molecular promedio entre 3.000 y 4.100 Da.
- 40 10. Una formulación sólida según la reivindicación 9 donde el PEG tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da.
- 45 11. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende:
 - (a) 70 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da.
 - (b) 10 – 20% p/p de un sólido tal como manitol.
 - (c) 0 – 2,0% p/p de lubricante; y
 - (d) 0 – 2,0% p/p de saborizante.
- 50 12. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende PEG y manitol en una proporción en peso de PEG : manitol = 3:1 a 9:1.
- 55 13. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un lubricante en una cantidad de 2,0% p/p o menos, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, por ejemplo 0,5% p/p.
- 60 14. Una formulación sólida como la que se reivindica en la reivindicación 13 donde el lubricante es estearato de magnesio.
15. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un saborizante.
- 65 16. Una formulación sólida como la que se reivindica en la reivindicación 15 donde el saborizante es menta, preferentemente presente en un nivel de 0,1 a 1% p/p, tal como por ejemplo, 0,4% p/p, o frambuesa-limón, preferentemente presente en un nivel de 0,5 a 2% p/p, por ejemplo 1,5% p/p.
17. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que está sustancialmente

exenta de electrolitos, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, sulfatos tal como sulfato de sodio, o fosfatos.

5 18. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene una masa de 0,5 a 10 g, por ejemplo, 1,0 a 5,0 g.

19. Una formulación sólida como la que se reivindica en la reivindicación 18 que tiene una masa de 2,0 a 3,5 g y comprende:

- 10 (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000;
(b) 0,20 – 1,40 g de manitol.

20. Una formulación sólida como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende;

- 15 (a) 2.273 a 2.284 mg de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
(b) 420 a 446 mg de un sólido tal como manitol;
(c) 13,5 a 13,75 mg de estearato de magnesio; y
20 (d) 11 a 42 mg de saborizante, tal como sabor a menta o frambuesa/limón.

21. Una formulación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es para masticar o para chupar.

25 22. Uso de la formulación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención de trastornos gastrointestinales o para mantener la salud gastrointestinal, por ejemplo, evitar la deshidratación de las heces, ablandar las heces para facilitar la defecación, evitar la constipación y permitir el tránsito gastrointestinal regular en un sujeto, por ejemplo un ser humano.

30 23. Uso de la formulación sólida según la reivindicación 22 donde el sujeto está sano, es decir que tiene movimiento intestinal normal.

35 24. Un método para ablandar las heces, aumentar el peso de las heces y/o aumentar la frecuencia de la defecación, evitar la deshidratación de las heces, ablandar las heces para facilitar la defecación o evitar la constipación de manera no terapéutica en un sujeto, por ejemplo un ser humano, que comprende administrar al sujeto una formulación sólida como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

40 25. Un método como el que se reivindica en la reivindicación 24 donde el sujeto, por ejemplo un ser humano, consume una cantidad suficiente de formulación como para recibir hasta 6 g por día de PEG.

40 26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25 donde el método se realiza diariamente o día por medio, es decir, un día sí y otro no.

45 27. Una formulación sólida para masticar o chupar para administración oral como un sólido que comprende:
(a) 2,0 a 3,5 g de PEG, por ejemplo 2,1 a 2,5 g, que tiene un peso molecular promedio de 3.000 a 4.000 Da.

- (b) 250 a 500 mg, por ejemplo 420 a 450 mg, de un sólido tal como manitol.
(c) saborizante opcional, el cual si está presente lo está en una cantidad de 5 a 75 mg.
50 (d) lubricante opcional tal como estearato de magnesio, el cual si está presente lo está en una cantidad de 5 a 25 mg.

28. Uso de la formulación de la reivindicación 27 para la fabricación de un medicamento destinado a evitar la deshidratación de las heces, para ablandar las heces para facilitar la defecación, para evitar la constipación, para permitir el tránsito gastrointestinal regular.

55 29. Uso de la formulación según la reivindicación 28 conjuntamente con instrucciones de uso para prevenir la deshidratación de las heces, para ablandar las heces para facilitar la defecación, para prevenir la constipación, para permitir el tránsito gastrointestinal regular.

30. Un envase que comprende una pluralidad de unidades de formulaciones sólidas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o 27.

60 31. El envase de la reivindicación 30 que comprende 5 o más, tal como 10, 10 o más tal como 20, o 20 o más, tal como 30, unidades de la formulación sólida.

32. El envase de la reivindicación 30 o 31 donde el envase es un envase blíster, un tubo o una bolsa.