

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 842**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/765** (2006.01)

**A61K 31/80** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009 E 09174788 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2322190**

54 Título: **Composiciones para la limpieza intestinal y uso de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.06.2013**

73 Titular/es:

**PROMEFARM S.R.L. (100.0%)**  
**Corso Indipendenza, 6**  
**20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**ZANAROTTI, ALESSANDRO;**  
**BRUNETTI, GABRIELE y**  
**CECCHETTI, SERGIO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 409 842 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones para la limpieza intestinal y uso de las mismas.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a una composición útil para la limpieza intestinal antes de llevar a cabo procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos en el intestino, particularmente en el colon (tal como, por ejemplo, colonoscopia, radiología y cirugía del colon).

10

**Antecedentes de la invención**

La preparación del intestino, particularmente del colon, antes de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos, por ejemplo colonoscopia, es un re-requisito crucial para un procedimiento exitoso.

15

En el pasado, la preparación del intestino se llevó a cabo con altos volúmenes de soluciones (7-12 litros) con o sin azúcares no absorbibles (tal como el manitol) que tuvo respectivamente la inconveniencia de causar retención de agua y promover la producción de alta cantidad de gas potencialmente peligrosa.

20

En otros casos, se usaron laxantes salinos hiperosmóticos, los que tuvieron un drástico efecto catártico en el intestino con el riesgo de, por ejemplo, deshidratación, desequilibrios electrolíticos, complicaciones cardiovascular y renal, etc.

25

Posteriormente, una solución a base de polietilenglicol (PEG) se describió primero por el grupo de Fordtran en los años '80 (WO87/00754 y Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. El desarrollo de una solución de lavado asociada con una absorción o secreción mínima de agua y electrólito. Gastroenterology 1980; 78: 991-5).

30

Esta formulación tiene la ventaja de ser pobremente absorbida durante el tránsito por el intestino y así evita la retención o pérdida de fluidos y electrolitos del cuerpo.

35

En general, los PEG son compuestos de baja toxicidad y son ampliamente usados en las preparaciones farmacéuticas como excipientes.

40

La solución propuesta por Fordtran, junto con sus variantes, son una preparación bien establecida para la limpieza del colon antes de procedimientos diagnósticos y son aún la preparación más común usada para este propósito.

45

Para obtener una preparación adecuada del intestino, aproximadamente cuatro litros de esta formulación en combinación con una dieta rica en fluidos y pobre en fibras son todavía necesarios por al menos 3 días antes del procedimiento.

50

Además, esas formulaciones se caracterizan frecuentemente por ser poco apetecibles.

55

Además una variante de la preparación de Fordtran con adicionalmente simeticona ha sido propuesta (Shaver WA, Storms P, Peterson WL. Improvement of oral colonic lavage with supplemental simeticona. Dig Dis Sci 1988;33(2):185-8).

60

Sin embargo, la calidad de la preparación del colon aún se reporta como pobre o inaceptable en aproximadamente 15-20% de las colonoscopías. Esto es probablemente debido al hecho de que 10 a 15% de los pacientes no completan la preparación debido a la pobre palatabilidad y/o el gran volumen de la solución administrada.

65

Una limpieza inadecuada del colon puede llevar a: a) mayor riesgo de falso negativo (diagnóstico perdido), b) complicaciones más frecuentes, c) procedimientos más largos con aumento de malestar para el paciente, d) procedimiento incompleto con la necesidad de repetir la investigación.

70

Existe por lo tanto la necesidad de encontrar nuevas soluciones para la limpieza intestinal con un sabor agradable mejorado y/o con un volumen total a ingerir reducido.

75

EP 1 567 193 - B1 describe una composición que comprende, por litro de solución acuosa, de 30 a 350 g de polietilenglicol, de 3 a 20 g de un componente de ácido ascórbico seleccionado del grupo que consiste de ácido ascórbico, una sal de ácido ascórbico, o una mezcla de estos, un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, preferentemente de 1 a 15 g de estos, y opcionalmente uno o más electrolitos seleccionados de cloruro sódico, cloruro potásico, y hidrógeno carbonato de sodio, y preferentemente que comprende además aromatizantes, efectivo para la limpieza del intestino en la preparación para una endoscopia, especialmente colonoscopia. Tal composición permite la limpieza del colon con un volumen reducido.

80

WO-A2009/ 052256 describe una composición en polvo seca para reconstitución con agua usada para la limpieza intestinal que comprende PEG3350, sulfato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, simeticona así como aspartamo, acesulfam potasio y arma de limón; además comprende ácido ascórbico y ascorbato sódico.

5 La presente invención representa un etapa adicional hacia la aceptación y conformidad del paciente.

### **Sumario de la invención**

La presente invención se relaciona con una composición seca para la reconstitución en agua que comprende:

10

- (a) polietilenglicol (PEG),
- (b) opcionalmente sulfato sódico,
- (c) ácido cítrico,
- (d) citrato sódico,
- 15 (e) cloruro sódico,
- (f) cloruro potásico,
- (g) simeticona.

15

20

La invención concierne además al uso de una composición seca para reconstitución en agua que comprende polietilenglicol (PEG), opcionalmente sulfato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, simeticona, para la fabricación de una preparación para la limpieza intestinal.

25

Cuando la composición seca para reconstitución en agua no comprende sulfato sódico, es necesario un laxante para obtener el efecto catártico deseado.

25

Además, se relaciona con una solución acuosa obtenible mediante reconstitución en agua de una composición seca de acuerdo con la invención.

30

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se relaciona con una composición seca para la reconstitución en agua que comprende:

35

- (a) polietilenglicol (PEG),
- (b) opcionalmente sulfato sódico,
- (c) ácido cítrico,
- (d) citrato sódico,
- (e) cloruro sódico,
- (f) cloruro potásico,
- (g) simeticona.

40

La administración de la solución de lavado reconstituida induce heces acuosas útil para la limpieza intestinal antes de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos, en particular para ser llevados a cabo en el colon, tal como, por ejemplo, radiología, cirugía de colon y particularmente colonoscopia.

45

El ácido cítrico y citrato sódico se incluyeron en la formulación con el propósito de mejorar el sabor y así aumentar aceptación y conformidad del paciente. Un estudio clínico se llevó a cabo para probar las nuevas formulaciones.

50

Particularmente, se llevó a cabo un estudio clínico (fase I-II) para investigar las farmacodinámicas y farmacocinéticas del ácido cítrico y citrato sódico en voluntarios saludables después de la administración de una solución lavado de acuerdo con la formulación 1 de la presente invención. Se encontró que el ácido cítrico y el citrato sódico contenidos en la formulación 1 se absorben pobremente ya que no hubo un aumento significativo de excreción urinaria de ácido cítrico o de citratos. Este resultado está en contraste con el conocimiento actual sobre las propiedades y uso de los citratos: cuando se administran solos, de hecho estos son casi completamente absorbidos en el intestino delgado, y se eliminan sin cambio en la orina.

55

Cuando 2 litros de la formulación 1 se compararon con 4 litros de la preparación de referencia (SELG<sup>®</sup> 1000), se encontró que el efecto catártico era igual.

60

Cuando 2 litros de la formulación 1 se compararon con 2 litros de la preparación de referencia (SELG<sup>®</sup> 1000), se encontró que el efecto catártico de la fórmula era mayor que el de la preparación de referencia.

65

Así, el estudio muestra un efecto catártico marcado inesperado debido a la presencia de ácido cítrico y citrato sódico (citratos) en la formulación usada. En otras palabras, los citratos administrados como componentes de la formulación usados para el estudio, no se absorben y causan un aumento significativo del efecto catártico y permiten así la administración de un bajo volumen de la solución.

Se encontró sorprendentemente que es posible lograr una limpieza intestinal satisfactoria para realizar un procedimiento diagnóstico, quirúrgico o terapéutico en el intestino, particularmente en el colon, administrar un bajo volumen de la solución de lavado que comprende polietilenglicol (PEG), opcionalmente sulfato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, simeticona.

5 Cuando la composición seca para reconstitución en agua no comprende sulfato sódico, se administra un laxante pocas horas, aproximadamente 3-4 horas, antes de la administración de la solución de lavado.

10 Por lo tanto, la solución de lavado de acuerdo con la invención es capaz de inducir un efecto laxante equivalente a una dosis inferior con respecto a la solución de limpieza convencional.

15 Para obtener un efecto de limpieza del intestino satisfactorio, particularmente del colon, es decir, la eliminación de residuos sólidos y la limpieza de las paredes del intestino, es suficiente administrar la solución de acuerdo con la invención en una cantidad de aproximadamente 2 litros, mientras que se administran 4 litros para obtener un efecto comparable cuando se usan las soluciones de limpieza convencionales.

La presencia de ácido cítrico y citrato sódico incrementa el efecto catártico general, por ejemplo aumenta el volumen de heces acuosas, reduce el volumen total de la solución de lavado a ser tomada.

20 Además, el ácido cítrico y el citrato sódico mejoran el sabor así como facilitan la ingestión de la solución de lavado, de manera que la solución de lavado de acuerdo con la presente invención es más fácil de tomar y más aceptada por los pacientes. Así, favorablemente se mejora la tasa de conformidad del paciente logrando una preparación buena y aceptable para el procedimiento posterior.

25 La asociación con un laxante estimulante, tal como, por ejemplo, bisacodilo, reduce la cantidad de líquido a tragar, es decir, uno de los mayores problemas identificados por los pacientes tratados.

El polietilenglicol (PEG), también conocido como Macrogol, tiene un peso molecular promedio que varía preferentemente de 3350 a 4000, con mayor preferencia el peso molecular promedio es de 4000.

30 Preferentemente, el PEG está comprendido en un intervalo de 105 g a 121.5 g por litro de la solución acuosa.

El PEG sufre virtualmente la no absorción del tracto gastrointestinal y pasas sin cambios a través del intestino. Solamente cantidades muy pequeñas (<0,1%) pueden absorberse y excretarse en la orina.

35 El PEG ejerce la principal actividad osmótica, claramente el alto peso molecular ejerce un efecto osmótico reteniendo agua y electrolitos en el intestino.

El fluido no absorbido causa la propiedad laxante aumentando el peso del efluente fecal.

40 Además el sulfato sódico, ácido cítrico y citrato sódico tienen actividad osmótica. El sulfato sódico anhidro se usa preferentemente en un intervalo que varía de 0 g a 7.5 g por litro, con mayor preferencia 7.5 g por litro.

45 El sulfato sódico se usa y es útil además por sus propiedades laxantes.

El ácido cítrico es una sustancia no tóxica que se encuentra naturalmente en el cuerpo y es un ingrediente común de una dieta normal.

50 La composición pueden contener ácido cítrico anhidro de 1.626 a 2.500 g por litro.

El citrato sódico anhidro puede estar en la composición en una cantidad en el intervalo de 2.132 g a 3.726 g por litro.

El contenido de cloruro sódico es usualmente de 1.27 g a 1.46 g por litro.

55 El cloruro potásico está normalmente dentro de un intervalo de 0.382 g a 0.740 g por litro.

El cloruro sódico y el cloruro potásico son importantes para evitar la absorción o pérdida de electrolitos y agua, manteniendo la osmolaridad dentro de los rangos fisiológicamente aceptables.

60 Con respecto a la simeticona, sus indicaciones terapéuticas son dispepsia, alivio de la flatulencia y malestar abdominal debido al exceso de gas gastrointestinal y enfermedad de reflujo gastroesofágico. Se usa además como agente antiespumante en radiología o endoscopia del tracto gastrointestinal.

La simeticona es un agente antiespumante bien establecido y mejora la visualización de la mucosa.

65 El laxante puede ser un laxante estimulante, tal como, por ejemplo, bisacodilo, senna, picosulfato de sodio.

El laxante puede administrarse en asociación con la solución de lavado, en esos casos la composición seca no comprende sulfato sódico.

5 Particularmente, 10-20 mg de bisacodilo puede administrarse antes de tomar aproximadamente 2 litros de la solución de lavado.

10 La composición seca puede comprender normalmente otros excipientes adecuados, tales como, por ejemplo, edulcorantes convencionales, tal como el acesulfamo de potasio, etc., y aromatizantes, tales como naranja, lima, etc., para obtener un producto final con un sabor aceptable.

La composición seca puede estar en polvo, granular o cualquier otra forma adecuada. El polvo es la forma preferida.

15 En una modalidad preferida la composición seca puede proporcionarse en una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, en una sobre o en una botella.

20 La solución de lavado de la presente invención es ligeramente hiperosmótica y puede tener una osmolaridad preferentemente de aproximadamente 400-500 mOsmol/l cuando la solución de lavado comprende sulfato sódico, de cualquier otra forma la osmolaridad es aproximadamente 290 mOsmol/l.

El pH de la solución de lavado puede estar comprendido entre 3.9 y 5.0, preferentemente de aproximadamente 4.3 a 4.8.

25 En una modalidad preferida, una composición seca reconstituida en agua comprende:

- 30 (a) polietilenglicol (PEG),  
(b) ácido cítrico,  
(c) citrato sódico,  
(d) cloruro sódico,  
(e) cloruro potásico,  
(f) simeticona,

35 y un laxante estimulante tal como bisacodilo, senna, picosulfato de sodio, puede ser una preparación combinada para uso separado o secuencial en la limpieza intestinal.

De cualquier modo, cuando se administra una solución hiperosmótica, se recomienda que se tome líquido claro adicional (por ejemplo, agua, jugo de frutas, bebida suave, té, etc.) durante la preparación del intestino para evitar la pérdida de fluido y electrolitos del cuerpo.

40 Se proporciona además un método posible de administrar la solución que contiene el sulfato sódico (formulación 1) que comprende las siguientes etapas:

45 - Si el procedimiento o investigación de diagnóstico (por ejemplo colonoscopia) se planea para temprano en la mañana:

- (a) el día antes del examen, a aproximadamente las 15.00 pm, tomar 1 l de la solución durante 1-2 horas (250 ml durante 15-20 min.);  
(b) tomar al menos 500 ml de líquido claro adicional (agua, jugo de frutas, bebida suave, té/café sin leche);  
(c) tomar un descanso de aproximadamente 1-2 horas;  
(d) a aproximadamente las 19.00 pm tomar el segundo litro de solución durante 1-2 horas (250 ml durante 15-20 min.);  
(e) tomar al menos 500 ml de líquido claro adicional.

55 - Si el procedimiento o investigación de diagnóstico (por ejemplo colonoscopia) se planea para tarde en la mañana o en la tarde:

- (a) el día antes del examen, a aproximadamente las 19.00 pm, tomar 1 l de la solución durante 1-2 horas (250 ml durante 15-20 min.);  
(b) tomar al menos 500 ml de líquido claro adicional (agua, jugo de frutas, bebida suave, té/café sin leche);  
(c) en la mañana de la colonoscopia: a aproximadamente las 7.00 o 8.00 am, tomar 1 l de la solución durante 1-2 horas (250 ml durante 15-20 min.);  
(d) tomar al menos 500 ml de líquido claro adicional (agua, bebida suave).

65 Se recomienda dejar al menos dos horas entre el final de la preparación y el momento de la colonoscopia.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen adicionalmente la invención.

## **Ejemplos**

### **1 Ejemplos de formulaciones**

5 La solución de lavado se prepara mezclando con agua la composición relevante seca hasta 500 ml de solución de lavado, agitando enérgicamente varias veces para asegurar que los ingredientes se disolvieron y la solución obtenida sea homogénea.

10 La solución es más agradable al paladar si se enfría antes de la administración. La solución reconstituida debe refrigerarse y usarse dentro de 24-48 horas.

#### **1.1 Formulación 1**

Una composición seca que comprende:

15 52.500 g de PEG 4000,  
3.750 g de sulfato sódico anhidro,  
1.863 g de citrato sódico tribásico dihidrato,  
0.813 g de ácido cítrico anhidro,  
0.730 g de cloruro sódico,  
20 0.370 g de cloruro potásico,  
0.080 g de simeticona,  
0.080 g de aroma de lima,  
0.130 g de acesulfamo de potasio.

25 se reconstituye con agua hasta 500 ml.

La osmolaridad de la solución de lavado es aproximadamente 440 mOsmol/l. 2 litros de la solución de lavado se administran junto con 1 litro de agua o.

#### **1.2 Formulación 2**

Una composición seca que comprende:

35 60.742 g de PEG 4000,  
1.066 g de citrato sódico,  
1.250 g de ácido cítrico anhidro,  
0.635 g de cloruro sódico,  
0.191 g de cloruro potásico,  
0.080 g de simeticona,  
0.080 g de dióxido de silicio,  
40 0.326 g de aroma de naranja,  
0.129 g de acesulfamo de potasio.

se reconstituye con agua hasta 500 ml.

45 La osmolaridad de la solución de lavado es aproximadamente 290 mOsmol/l. 2 litros de la solución de lavado se administran después de la administración de un laxante estimulante, bisacodilo.

## **2. Farmacodinámica**

50 El principal ingrediente activo de la formulación 1 (F1) así como SELG<sup>®</sup> 1000, la formulación de referencia muy usada clínicamente en Europa, es PEG 4000. La cantidad de PEG es 105 g vs 58.3 g y de sulfato sódico 7.5 g vs 5.69 g a disolver en 1 l de agua es mayor para F1 que para SELG<sup>®</sup>; sin embargo la cantidad total de PEG (210 g vs 233.2) y sulfato sódico (15 g vs 22.8 g) a tomar por el paciente para la preparación del intestino es inferior con F1 que con SELG<sup>®</sup> 1000.

55 El efecto de la formulación 1 a diferentes dosis en producción de heces se determinó en estudio fase II llevado a cabo en voluntarios saludables.

60 F1 a la dosis ascendente 3 T1, T2 y T3 mostró una relación dosis-respuesta en términos de peso total de heces.

En la evaluación de la eficacia la dosis más alta de F1 2 l, no fue inferior al producto de referencia SELG<sup>®</sup> 1000 en términos de efecto catártico.

65 La gran cantidad de fluido no absorbible resulta en diarrea acuosa, que puede eliminar eficientemente cualquier residuo sólido del intestino.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición seca para la reconstitución en agua que comprende:
- 5 (a) polietilenglicol (PEG),  
 (b) opcionalmente sulfato sódico,  
 (c) ácido cítrico,  
 (d) citrato sódico,  
 (e) cloruro sódico,  
 10 (f) cloruro potásico,  
 (g) simeticona.
2. Una composición seca de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 3350 a 4000.
- 15 3. Una composición seca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que además comprende un aroma y/o un edulcorante.
4. Una composición seca de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el aroma es naranja o lima y el edulcorante es acesulfamo de potasio.
- 20 5. Una composición seca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende por 500 ml de solución acuosa:
- 25 (a) 52.500 g de PEG 4000,  
 (b) 3.750 g de sulfato sódico anhidro,  
 (c) 1.863 g de citrato sódico,  
 (d) 0.813 g de ácido cítrico anhidro,  
 (e) 0.730 g de cloruro sódico,  
 30 (f) 0.370 g de cloruro potásico,  
 (g) 0.080 g de simeticona,  
 (h) 0.080 g de aroma de lima,  
 (i) 0.130 g de acesulfamo de potasio.
- 35 6. Una composición seca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende por 500 ml de solución acuosa:
- 40 (a) 60.742 g de PEG 4000,  
 (b) 1.066 g de citrato sódico,  
 (c) 1.250 g de ácido cítrico anhidro,  
 (d) 0.635 g de cloruro sódico,  
 (e) 0.191 g de cloruro potásico,  
 (f) 0.080 g de simeticona,  
 (g) 0.080 g de dióxido de silicio,  
 45 (h) 0.326 g de aroma de naranja,  
 (i) 0.129 g de acesulfamo de potasio.
7. Una composición seca para la reconstitución en agua que comprende:
- 50 (a) polietilenglicol (PEG),  
 (b) opcionalmente sulfato sódico,  
 (c) ácido cítrico,  
 (d) citrato sódico anhidro,  
 (e) cloruro sódico,  
 55 (f) cloruro potásico,  
 (g) simeticona,
- para usar en la limpieza intestinal.
- 60 8. Uso de una composición seca para la reconstitución en agua que comprende:
- 65 (a) polietilenglicol (PEG),  
 (b) opcionalmente sulfato sódico,  
 (c) ácido cítrico,  
 (d) citrato sódico anhidro,  
 (e) cloruro sódico,

- (f) cloruro potásico,
- (g) simeticona,

para la fabricación de un medicamento para la limpieza intestinal.

5

**9.** Una solución acuosa obtenible mediante la reconstitución en agua de una composición seca de las reivindicaciones 1-6.

10

**10.** Una composición seca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 reconstituída en agua y un laxante estimulante como una preparación combinada para usar por separado o secuencialmente en la limpieza intestinal.

**11.** Una preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el laxante se selecciona de bisacodilo, senna, picosulfato de sodio.