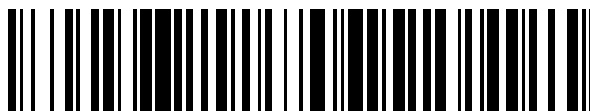


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 850**

51 Int. Cl.:

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010** **E 10811523 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 2476424**

54 Título: **Comprimido para administración oral para lavado intestinal**

30 Prioridad:

31.08.2009 JP 2009199254

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

07.01.2014

73 Titular/es:

ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
10-11, Nihonbashi Kobuna-cho Chuo-ku
Tokyo 103-8351

72 Inventor/es:

NOMURA, MASAFUMI;
NISHIYAMA, TETSUYUKI;
ICHIKAWA, MARI y
FUKAYA, KYOKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 850 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

Comprimido para administración oral para lavado intestinal

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un agente peroral de limpieza intestinal que sirve como tratamiento previo usado antes de la colonoscopia.

10 Técnica anterior

En la colonoscopia o las cirugías intestinales, el colon debe vaciarse antes mediante limpieza intestinal que implica la administración de un agente de limpieza intestinal. Hasta la fecha, como agente de limpieza intestinal se ha usado una solución de electrolitos que contiene polietilenglicol (solución de electrolitos de PEG) o solución de citrato de magnesio diluida (es decir, un procedimiento con gran volumen de citrato de magnesio). Dado que la solución de electrolitos con PEG y la solución de citrato de magnesio diluido son agentes líquidos y tienen poco sabor, etc., los pacientes encuentran dificultades al tomar este agente líquido, lo que supone un problema porque reduce el cumplimiento.

En los últimos años, con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente se han desarrollado agentes de limpieza intestinal tales como agentes con forma de comprimido. Los agentes sólidos desarrollados de este modo, que los sujetos pueden tomar fácilmente, se usan mucho en la limpieza intestinal. Ejemplos de agentes de limpieza intestinal sólidos incluyen un agente con forma de comprimido que contiene fosfato sódico como ingrediente eficaz y gránulos que contienen como ingredientes eficaces cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico y sulfato sódico. En el caso de los gránulos que contienen una sal de potasio se produce un efecto adverso, como hiperpotasemia, debido a la absorción excesiva de potasio por el sujeto, lo que supone un problema. Por el contrario, dado que el agente con forma de comprimido contiene fosfato sódico como ingrediente eficaz, el agente produce menos efectos adversos ya que el sujeto lo toma fácilmente, lo que supone una ventaja.

Con el fin de reducir el tamaño del agente de limpieza intestinal con forma de comprimido que contiene fosfato sódico y garantizar la propiedad de disolución moderada se incorpora en el agente celulosa cristalina como excipiente. No obstante, la celulosa cristalina a menudo permanece en el tracto intestinal debido a la insolubilidad en agua y el resto de la celulosa se debe eliminar mediante, por ejemplo, succión o lavado tras la colonoscopia, lo que supone un problema.

En este tiempo, se ha notificado que se añade polietilenglicol, que es un aglutinante hidrosoluble, al agente de limpieza intestinal con forma de comprimido que contiene fosfato sódico (documento patente 1). No obstante, la disolución de un ingrediente de un comprimido que contiene polietilenglicol es considerablemente rápida, lo que puede producir efectos adversos. De hecho, dicho agente todavía no se ha comercializado en Japón. Además, para conseguir completamente la función de unión de polietilenglicol, la producción del mismo incluye, preferentemente, una etapa de calentamiento. En este caso, el contenido en agua de la materia prima debe regularse cuidadosamente. Además, para dispersar suficientemente el aglutinante y calentar de forma uniforme el polietilenglicol, la producción del mismo a menudo requiere tratamientos discontinuos por lotes.

45 Documentos relacionados de la técnica

Documentos patente

- Documento patente 1 JP-A-2007-512336
- Documento patente 2 JP-B-1995-8809
- Documento patente 3 JP-A-1995-258078
- Documento patente 4 JP-A-1998-130142
- Documento patente 5, patente japonesa N° 2667214
- Documento patente 6, patente japonesa N° 2930875

Sumario de la invención**Problemas que ha de resolver la invención**

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido peroral para limpieza intestinal que no deje restos en el tracto intestinal después de limpiar el intestino, que exhiba una propiedad de disolución equivalente a la de los comprimidos que contienen fosfato sódico convencional, incluyendo celulosa cristalina, y que sea un agente de pequeño tamaño que el sujeto pueda tomar fácilmente.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores produjeron primero comprimidos que contenían fosfato sódico mediante el uso de un polímero hidrosoluble aparte de polietilenglicol y realizaron extensos estudios sobre la reducción del tamaño, la propiedad de disolución y la propiedad de dejar restos en el tracto intestinal. Como resultado, los inventores encontraron que los comprimidos que contienen fosfato sódico que exhiben una propiedad de disolución excelente se pueden producir, en algunos casos, mediante el uso de hidroxipropilcelulosa como excipiente.

La hidroxipropilcelulosa es un polímero hidrosoluble y se usa como aditivo para las preparaciones de liberación sostenida prolongada. Hasta la fecha se han conocido técnicas en las que la hidroxipropilcelulosa se usa sola o en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa para conseguir la liberación sostenida de un fármaco con mala solubilidad (documentos patente 2 a 4), una técnica de conseguir la liberación sostenida de un fármaco básico (documento patente 5) y una técnica en la que la hidroxipropilcelulosa se usa en combinación con etilcelulosa para conseguir la liberación sostenida de un fármaco (documento patente 6). No obstante, nunca se ha aclarado la acción de la hidroxipropilcelulosa sobre el fosfato sódico, que es hidrosoluble y tiene por sí misma una propiedad de disolución excelente.

Los inventores produjeron primero comprimidos que contienen fosfato sódico mediante el uso de hidroxipropilcelulosa, de modo que se aclaró lo siguiente. Los comprimidos que tienen una propiedad de disolución excelente se produjeron mediante el uso de una cantidad grande de hidroxipropilcelulosa. Sin embargo, en este caso se encontraron restos en la evaluación de los residuos considerando las condiciones del tracto intestinal y se aumentó el tamaño de los comprimidos, haciendo que los comprimidos fueran difíciles de tomar. Cuando se añadió a los comprimidos una cantidad pequeña de hidroxipropilcelulosa no se consiguió una propiedad de disolución equivalente a la de un agente de formación de comprimidos convencional que contiene celulosa cristalina.

Después, los presentes inventores llevaron a cabo extensos estudios sobre los intervalos de tamaños de las partículas y la viscosidad de la hidroxipropilcelulosa y sobre la cantidad para reducir el tamaño de los comprimidos dentro de un intervalo del 15% de la masa. Como resultado, los inventores han encontrado que, incluso cuando el contenido en fosfato sódico es $\geq 80\%$ de la masa, se puede producir un comprimido peroral para limpieza intestinal que tiene una propiedad de disolución equivalente a la de un comprimido convencional, que prácticamente no contiene ingredientes insolubles en agua y que no permanece en el tracto intestinal mediante el uso de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula y una viscosidad que entran dentro de los intervalos específicos. La presente invención se ha conseguido sobre la base de este hallazgo.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un comprimido peroral para limpieza intestinal que comprende los ingredientes siguientes (A) y (B):

(A) 80 a 95% de la masa de fosfato sódico, y

(B) (B1) de 7 a 11% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que $\geq 99\%$ de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 350 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 2,0 a 10,0 mPa·s,

(B2) de 5 a 13% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que $\geq 99\%$ de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s,

(B3) de 7 a 11% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que $\geq 99\%$ de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 6,0 a 4.000 mPa·s, o

y

que tiene un contenido en el ingrediente insoluble en agua de 5% de la masa o menos.

Efectos de la invención

Cuando un sujeto toma el comprimido peroral para limpieza intestinal de la presente invención, que contiene una cantidad muy pequeña de un ingrediente insoluble en agua, no queda materia insoluble en el tracto intestinal después de limpiar el intestino. Además, dado que el contenido en fosfato sódico del comprimido es del 80% de la masa o más, se pueden proporcionar comprimidos de tamaño pequeño que un sujeto puede tomar fácilmente. La propiedad de disolución del fosfato sódico del comprimido de la invención es equivalente a la de un comprimido preparado con celulosa cristalina y, por tanto, no se producen efectos adversos. Además, dado que el comprimido de la invención se puede producir sin una etapa de calentamiento se puede efectuar la producción continua de los mismos. Por tanto, el fosfato sódico no sufre cambios químicos inducidos por calor, de modo que se producen comprimidos de calidad estable, lo que supone una ventaja.

Modos de llevar a cabo la invención

En el comprimido de la presente invención, (A) fosfato sódico sirve como ingrediente eficaz del agente peroral de limpieza intestinal. Ejemplos específicos de (A) fosfato sódico incluyen dihidrogenofosfato sódico monohidrato e hidrogenofosfato disódico anhidrato. Preferentemente, el dihidrogenofosfato sódico monohidrato y el hidrogenofosfato disódico anhidrato se usan combinados.

Desde el punto de vista de la reducción del tamaño de los comprimidos, el comprimido de la presente invención contiene, preferentemente, (A) fosfato sódico en una cantidad de 80 a 95% de la masa, más preferentemente de 90 a 95% de la masa. Huelga decir que un mayor contenido en fosfato sódico supone una ventaja para conseguir reducir el tamaño. Cuando la cantidad total de dihidrogenofosfato sódico monohidrato (A1) y de hidrogenofosfato disódico anhidrato (A2) es 100 partes en masa, el contenido de A1 es, preferentemente, de 70 a 85 partes en masa (más preferentemente 73,47 partes en masa) y el contenido de A2 es, preferentemente, de 25 a 30 partes en masa (más preferentemente 26,53 partes en masa).

El comprimido de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa como excipiente. Solo cuando la hidroxipropilcelulosa se incorpora en un comprimido en una cantidad específica de acuerdo con el tamaño de partícula y la viscosidad de la solución del mismo, como se describe más adelante en el presente documento, el comprimido producido exhibe una propiedad de disolución del fosfato sódico equivalente a la de un comprimido convencional que contiene celulosa cristalina. Cuando el contenido en hidroxipropilcelulosa es 15% de la masa o más, el comprimido contiene el ingrediente eficaz en una cantidad reducida. En este caso se deben producir comprimidos de tamaño grande que un sujeto no puede tomar fácilmente. Además, dichos comprimidos dejan restos en el tracto intestinal después de limpiar el intestino. En la presente invención, la viscosidad se determina a 20°C por medio de un viscosímetro de tipo B.

En el caso de (B1) hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 350 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 2,0 a 10,0 mPa·s, el contenido de (B1) es de 7 a 11% de la masa, preferentemente de 8 a 10% de la masa.

En el caso de (B2) hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s, el contenido de (B2) es de 5 a 13% de la masa, preferentemente de 5 a 10% de la masa.

En el caso de (B3) hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 6,0 a 4.000 mPa·s, el contenido de (B3) es de 7 a 11% de la masa, preferentemente de 8 a 10% de la masa.

Cuando la hidroxipropilcelulosa (B1) tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 350 μm pero cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad superior a 10,0 mPa·s no se puede conseguir una propiedad de disolución satisfactoria. Cuando la hidroxipropilcelulosa (B1) tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 350 μm y su solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 2,0 a 10,0 mPa·s pero el contenido de (B1) es inferior al 7% de la masa no se puede conseguir una propiedad de disolución satisfactoria.

Cuando la hidroxipropilcelulosa (B2) tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y su solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s pero el contenido de (B2) es inferior al 5% de la masa no se puede conseguir una propiedad de disolución satisfactoria.

Cuando la hidroxipropilcelulosa (B3) tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y su solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 6 a 4.000 mPa·s se puede conseguir una propiedad de disolución satisfactoria únicamente en el caso donde el contenido de (B3) entra dentro de un intervalo estrecho de 7 a 11 % de la masa.

Entre las especies de hidroxipropilcelulosa mencionadas anteriormente se prefiere una hidroxipropilcelulosa que entre dentro del alcance de (B2). En un modo particularmente preferido, la hidroxipropilcelulosa usada tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la masa-2 tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s y el contenido de hidroxipropilcelulosa es de 5 a 10% de la masa. Este caso es particularmente preferido desde los puntos de vista de la propiedad de disolución, la propiedad residual en el tracto intestinal y la reducción del tamaño del comprimido.

En la presente invención, se puede usar cualquier especie de hidroxipropilcelulosa que satisfaga los patrones de la Farmacopea Japonesa, Edición Quince. Aquellos que tienen un tamaño de partícula y una viscosidad dentro de los intervalos mencionados anteriormente pueden estar disponibles en, por ejemplo, Nippon Soda Co., Ltd.

Los comprimidos de la presente invención pueden contener además 5% de la masa o menos de ingredientes insoluble en agua tales como estearato de magnesio como lubricante y ácido silícico anhidro como agente fluidificante. Estos ingredientes insolubles se incorporan, preferentemente, en un comprimido con el fin de facilitar la producción del mismo. En la presente invención, los ingredientes insolubles se incorporan, preferentemente, en un comprimido en una cantidad total de 5% de la masa o menos, más preferentemente 3% de la masa o menos, particularmente preferentemente 2% de la masa o menos, con el fin de no dejar restos en el tracto intestinal después de limpiar el intestino. El límite inferior del nivel del ingrediente insoluble en agua es, preferentemente, 1 % de la masa.

10 La masa del comprimido de la presente invención es, preferentemente, 1,5 g /comprimido o menos, más preferentemente de 0,9 a 1,5 g /comprimido, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,2 g /comprimido, desde el punto de vista de la facilidad para tomarlos.

15 No se impone ninguna limitación concreta sobre la forma del comprimido de la presente invención, siempre que la eficacia del comprimido se consiga completamente. La proporción entre el diámetro más corto y el diámetro más largo en una sección transversal del comprimido es, preferentemente, de 0,5 a 1,0, y la proporción entre el diámetro más corto en una sección transversal del comprimido y el espesor del comprimido es, preferentemente, de 0,5 a 2,0

20 No se impone ninguna limitación concreta sobre el tamaño de partícula del fosfato sódico siempre que el tamaño de partícula sea adecuado para la producción de comprimidos y dicho tamaño de partícula garantice la eficacia de los comprimidos. No obstante, el fosfato sódico se puede pulverizar adicionalmente.

25 El comprimido de la presente invención se puede producir mediante un procedimiento de producción de comprimidos de rutina. No obstante, con el fin de mejorar el procedimiento de producción de comprimidos, el procedimiento puede incluir una etapa de granulación. En el caso donde un ingrediente eficaz contiene agua en su interior, una etapa de granulación en formato seco se selecciona, preferentemente, desde el punto de vista del control del contenido en agua durante la producción de comprimidos. En una realización más preferida de la producción, el fosfato sódico y la hidroxipropilcelulosa se mezclan y la mezcla se pulveriza y se granula en formato seco. Se añade estearato de magnesio al producto granulado antes de granular y la mezcla se granula de modo que se puedan producir los comprimidos objetivo. La etapa de granulación anterior no requiere tratamiento con calor y se realiza de forma continua. Por tanto, se pueden formar comprimidos de tamaño pequeño.

Ejemplos

35 La presente invención se describirá a continuación con detalle mediante Ejemplos.

Ejemplo 1

40 En todos los ejemplos y ejemplos comparativos se prepararon comprimidos con dihidrogenofosfato sódico monohidrato (734,7 mg/comprimido), hidrogenofosfato disódico anhidrato (265,3 mg/comprimido), estearato de magnesio (1,5 %/comprimido) y una cantidad predeterminada de hidroxipropilcelulosa. El tamaño de partícula de hidroxipropilcelulosa y la viscosidad de la solución del mismo se modificaron para preparar de este modo los comprimidos de los ejemplos y los ejemplos comparativos mostrados en la tabla 1. Los comprimidos se prepararon mediante una etapa de pulverización, una etapa de granulación en seco, una etapa de esferificación, una etapa de mezclado y una etapa de peletización (presión de peletización: aproximadamente 25 kN), en combinación.

[Tabla 1]

Tamaño de partícula	≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 150 μm)			≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 350 μm)			
Viscosidad ^{*1}	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000	2,0 a 2,9	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000
Contenido: 4 %	Ej. comp. 1		Ej. comp. 2				
5 %	Ej. 1	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4			Ej. comp. 5	Ej. comp. 6
7,6 %	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	
10 %	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. comp. 7
12 %	Ej. 14						
15 %	Ej. comp. 8	Ej. comp. 9			Ej. comp. 10	Ej. comp. 11	
20 %			Ej. comp. 12	Ej. comp. 13		Ej. comp. 14	Ej. comp. 15
*1) Viscosidad (mPa.s) Viscosidad de 2% de hidroxipropilcelulosa a 20°C							

Se repitió el procedimiento de preparación de comprimidos mencionado anteriormente a excepción de que la etapa de granulación en seco se cambió a una etapa de granulación en húmedo para preparar de este modo los comprimidos de los ejemplos y el ejemplo comparativo mostrados en la tabla 2. Los comprimidos del ejemplo 17 se prepararon mediante granulación en lecho fluidizado y se usó granulación por agitación en los otros ejemplos y ejemplos comparativos.

[Tabla 2]

Tamaño de partícula	≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 150 µm)			≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 350 µm)			
Viscosidad ¹⁾	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000	2,0 a 2,9	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000
Contenido: 10 %	Ej. 15	Ej. 16 Ej. 17 ²⁾	Ej. 18			Ej. 19	Ej. comp. 16
*1) Viscosidad (mPa.s) Viscosidad de 2% de solución de hidroxipropilcelulosa a 20°C							
*2) Preparado mediante granulación en lecho fluidificado y en los demás ejemplos y ejemplos comparativos se usó granulación con agitación.							

Ejemplo comparativo 17

Comprimidos Visiclear (marca registrada) (producto de Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.)

Evaluación de la propiedad de disolución

Comprimidos de los ejemplos 1 a 14 y los de los ejemplos comparativos 1 a 15

Las propiedades de disolución de los comprimidos Visiclear (marca registrada) y las de los comprimidos de los ejemplos y ejemplos comparativos se determinaron mediante la prueba de disolución tal como se estipula en la Farmacopea Japonesa (el procedimiento con paletas, líquido de ensayo: agua, rotación de las paletas: 50 rpm). La propiedad de disolución de cada comprimido se evaluó de acuerdo con las *Guidelines on production and sales of drugs, guidelines on bioequivalence test of generic drugs, determination of similarity in dissolution behavior* (Capítulo 3. V: 4. Dissolution test)." Cuando se encontró similitud en la propiedad de disolución con Visiclear Tablets, los comprimidos se marcaron con una "A" mientras que cuando no se encontró similitud los comprimidos se marcaron con una "B". Los resultados se muestran en la Tabla 3. Entre los comprimidos que tienen un contenido bajo en hidroxipropilcelulosa (Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 1 a 6), solo se encontró similitud en los comprimidos del ejemplo 1. Cuando el contenido en hidroxipropilcelulosa era de 7,6 a 10,0% (Ejemplos 2 a 13 y Ejemplo comparativo 7), entre seis especies de hidroxipropilcelulosa que tienen diferentes tamaños de partícula o viscosidades de solución se encontró similitud en los comprimidos de los ejemplos distintos al caso donde la hidroxipropilcelulosa tiene un tamaño de partícula tal que ≥99 % de las partículas atraviesan una malla que tiene un orificio de 350 µm y tiene una viscosidad de la solución de 1.000 a 4.000 mPa.s. Cuando el contenido en hidroxipropilcelulosa se aumentó más, se encontró similitud en los comprimidos de todas las formulaciones (ejemplo 14 y ejemplos comparativos 8 a 15). En otras palabras, la adición de hidroxipropilcelulosa en una determinada cantidad era necesaria para conseguir una similitud en la propiedad de disolución. Cuando se usó hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula grande y una elevada viscosidad de la solución, aumentó la cantidad de hidroxipropilcelulosa a añadir. Por el contrario, usando una hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula pequeño y una viscosidad de la solución baja, se podía garantizar similitud en la propiedad de disolución con una cantidad más pequeña de hidroxipropilcelulosa.

[Tabla 3]

Tamaño de partícula	≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 150 µm)			≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 350 µm)			
Viscosidad ¹⁾	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000	2,0 a 2,9	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000
Contenido: 4 %	Ej. comp. 1B		Ej. comp. 2B				
5 %	Ej. 1 A	Ej. comp. 3B	Ej. comp. 4B			Ej. comp. 5B	Ej. comp. 6B
7,6 %	Ej. 2 A	Ej. 3 A	Ej. 4 A	Ej. 5 A	Ej. 6 A	Ej. 7 A	
10 %	Ej. 8 A	Ej. 9 A	Ej. 10 A	Ej. 11 A	Ej. 12 A	Ej. 13 A	Ej. comp. 7B
12 %	Ej. 14 A						
15 %	Ej. comp. 8A	Ej. comp. 8A			Ej. comp. 10A	Ej. comp. 11A	
20 %			Ej. comp. 12B	Ej. comp. 13A		Ej. comp. 14A	Ej. comp. 15A
1) Viscosidad (mPa.s): viscosidad de 2% de hidroxipropilcelulosa a 20°C							

<Evaluación de la similitud en la propiedad de disolución>

Comprimidos de los ejemplos 15 a 19 y los del ejemplo comparativo 16

- 5 La evaluación de la propiedad de disolución se realizó de un modo similar a la evaluación realizada con los comprimidos de los ejemplos 1 a 14 y los de los ejemplos comparativos 1 a 15. La tabla 4 muestra los resultados. Los resultados fueron similares a los de los ejemplos 8 a 13 y el ejemplo comparativo 7. Por tanto, las propiedades de disolución se encontró que no variaban con el procedimiento de granulación empleado. No obstante, el dihidrogenofosfato sódico y el hidrogenofosfato disódico anhidro usados en los ejemplos pueden deshidratarse o
- 10 absorber agua durante la producción de los comprimidos. Por tanto, los comprimidos se producen, preferentemente, mediante el procedimiento de granulación en seco o el procedimiento de peletización directa.

[Tabla 4]

Tamaño de partícula	≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 150 μm)			≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 350 μm)			
Viscosidad ^{*1}	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000	2,0 a 2,9	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000
Contenido: 10 %	Ej. 15 A	Ej. 16 A Ej. 17 A ^{*2}	Ej. 18 A			Ej. 19 A	Ej. comp. 16B
*1) Viscosidad (mPa.s): viscosidad de 2% de hidroxipropilcelulosa a 20°C							
*2) Preparado mediante granulación en lecho fluidificado y en los demás ejemplos y ejemplos comparativos se usó granulación con agitación.							

15 <Evaluación en residuos>

- La mayoría de los ingredientes de los comprimidos de los ejemplos y los ejemplos comparativos son hidrosolubles (a excepción del ejemplo comparativo 17). No obstante, a menos que un comprimido desaparezca dentro de un periodo de tiempo específico, la exploración endoscópica se altera y no se puede completar. Por tanto, cuatro horas
- 20 después del inicio de la prueba de disolución, los sujetos de la prueba (n= 3) se observaron visualmente o fueron explorados manualmente. En el caso donde tres sujetos de ensayo exhiban "ausencia de fármaco residual" o "presencia de materia lodosa", se da una puntuación de "-". En el caso donde uno o dos sujetos de ensayo exhiban "ausencia de fármaco residual" o "presencia de materia lodosa", se da una puntuación de "±". En el caso donde tres sujetos de ensayo exhiban "presencia de fármaco residual" o "materia lodosa con un núcleo central", se da una
- 25 puntuación de "+". La evaluación del residuo se realizó con los comprimidos de los ejemplos y ejemplos comparativos que exhibían similitud de la propiedad de disolución. Los resultados y los resultados de la evaluación de residuos de los ejemplos comparativos 17 (Visiclear (marca registrada) Tablets) se muestran en la Tabla 5 (como para el ejemplo comparativo 17, véase la nota al pie más adelante). Como se muestra en las puntuaciones de los ejemplos 8 y 14 y el ejemplo comparativo 8 (similitud en los de los ejemplos 3 y 9 y en el ejemplo comparativo 8), el
- 30 nivel de residuos empeora cuanto mayor es el contenido en hidroxipropilcelulosa. Por tanto, el nivel "±" se usó como umbral de un intervalo aceptable y le se omitió la evaluación de los casos peores en algunos casos. Además, los comprimidos que tienen un contenido en hidroxipropilcelulosa inferior al correspondiente umbral deberían exhibir un núcleo de residuo mejorado. Por tanto, se omitió la evaluación de estos casos. Notablemente, Visiclear (marca registrada) Tablets (Ejemplo comparativo 71) se clasificó como "+". Por tanto, se considera que las puntuaciones de
- 35 residuos en los ejemplos clasificados como "-" y "±" indican una clara mejora.

[Tabla 5]

Tamaño de partícula	≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 150 μm)			≥ 99 % Partículas (orificio de ≤ 350 μm)			
Viscosidad ¹	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000	2,0 a 2,9	3,0 a 5,9	6,0 a 10,0	1000 a 4000
Contenido: 4 %							
5 %							
7,6 %	Ej. 2 -	Ej. 3 -					
10 %	Ej. 8 -	Ej. 9 ±	Ej. 10 ±	Ej. 11 ±	Ej. 12 ±	Ej. 13 ±	
12 %	Ej. 14 ±						
15 %	Ej. comp. 8 +	Ej. comp. 9 +					
20 %							
*1) Viscosidad (mPa.s): viscosidad de 2% de solución de hidroxipropilcelulosa a 20°C							
Ej. comp. 17 (Visiclear (marca registrada) Tablets): "+"							

<Acción purgante analizada en perros>

Cada preparación de comprimidos se administró a perros por vía peroral con una cantidad predeterminada de agua destilada y se midió el tiempo necesario para la primera excreción de heces incoloras.

5 Animales de ensayo: Perros macho (beagles) ≥ 7 meses de edad

Preparaciones de ensayo: Ejemplos 1 y 8 y ejemplo comparativo 17 (Visiclear (marca registrada) Tablets):

10 Procedimiento de administración

Después de dejar ayunar a los perros durante 18 horas se les administró cada preparación de ensayo (1,5 comprimidos (1,5 g como fosfato)) y agua (100 ml). La administración se repitió 10 veces en total con intervalos de 15 minutos (15 comprimidos y 1.000 ml de agua en total).

15 Medición:

Se midió el periodo de tiempo desde el inicio de la administración hasta el punto de tiempo donde se observaron heces incoloras la primera vez.

20

[Tabla 6]

Resultados			
Preparación de fármaco	Tiempo (min)	S. D. (min)	Nº de animales
Ej. 1	109	14	4
Ej. 8	161	40	4
Ej. comp. 17	138	28	4

En las condiciones de dirección/dosis “comienzo de la toma en un comprimido(s) 4 a 6 horas antes de la exploración del colon” descritas en el prospecto de Visiclear (marca registrada) Tablets (ejemplo comparativo 17), los comprimidos de los ejemplos 1 y 8 exhibieron un efecto de limpieza intestinal satisfactorio.

25

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido peroral para limpieza intestinal que comprende los ingredientes siguientes (A) y (B):

- 5 (A) 80 a 95% de la masa de fosfato sódico, y
(B) (B1) de 7 a 11% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las
partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 350 μm y cuya solución acuosa % de la
masa-2 tiene una viscosidad de 2,0 a 10,0 mPa·s,
10 (B2) de 5 a 13% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las
partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la
masa-2 tiene una viscosidad de 3,0 a 5,9 mPa·s,
(B3) de 7 a 11% de la masa de hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño de partícula tal que ≥ 99 % de las
partículas del mismo pasan a través de una malla que tiene un orificio de 150 μm y cuya solución acuosa % de la
masa-2 tiene una viscosidad de 6,0 a 4.000 mPa·s, y
15 que tiene un contenido en el ingrediente insoluble en agua de 5% de la masa o menos.

2. El comprimido peroral para limpieza intestinal de acuerdo con la reivindicación 1, donde (A) fosfato sódico comprende dihidrogenofosfato sódico monohidrato e hidrogenofosfato disódico anhidrato.