

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 540**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/765** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 33/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2005 E 10177007 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2263680**

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

30 Prioridad:

**23.04.2004 GB 0409104**

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

**07.11.2014**

73 Titular/es:

**NORGINE BV (100.0%)  
Hogehilweg 7  
1101 CA Amsterdam Zuid-Oost, NL**

72 Inventor/es:

**BARRAS, NORMAN y  
COX, IAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 519 540 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas comprimidas que comprenden PEG y electrolitos

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

**Antecedentes generales**

10 El estreñimiento es una afección generalizada que generalmente da lugar a molestia. La presencia física de heces retenidas en el colon y/o el recto da lugar a una sensación de malestar general y cefaleas. En casos extremos de estreñimiento prolongado puede resultar disquecia de la presencia de escíbalos o fecalitos en el recto.

15 Se han desarrollado numerosos tratamientos de estreñimiento, que incluyen manipulación dietética (por ejemplo, aumentar el contenido de fibra de la dieta y quitar alimentos que se considera que son causantes del estreñimiento), laxantes y enemas. Los laxantes son agentes que promueven y ayudan en la defecación. Los laxantes osmóticos actúan reteniendo agua en la luz colónica, contrarrestando así la acción deshidratante normal del colon. Suprimiendo la acción de deshidratación del colon, el laxante osmótico produce una corriente fecal que es más blanda, más voluminosa y más fácil de expulsar.

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

25 Muchos pacientes que toman Movicol u otros laxantes basados en PEG en forma de polvo, granular, de disolución o en suspensión encuentran el sabor desagradable y muy salado. Aquellas sensaciones negativas conducen a que el cumplimiento del paciente sea adversamente afectado.

La limpieza de colon es importante antes de numerosos procedimientos de diagnóstico y quirúrgicos, por ejemplo, antes de colonoscopia, examen con enema de bario o cirugía de colon. También es útil prevenir la infección después de cirugía en el intestino grueso. La limpieza de colon también se conoce como desobstrucción del colon.

30 Un procedimiento de limpieza de colon es el lavado intestinal ortostático, en el que se ingiere un gran volumen de una disolución de electrolito, tanto bebiéndola como por infusión mediante una sonda nasogástrica. Tales disoluciones de lavado también se conocen como disoluciones del intestino. El consumo de la disolución produce diarrea inducida por el volumen y así la limpieza del colon. Las disoluciones de lavado más comúnmente usadas incluyen PEG. En 1980, Davis y colaboradores informaron del desarrollo de una disolución de lavado, que describieron que estaba asociada a absorción o secreción mínima de agua y electrolito (Davis G.R. y col., Gastroenterology, 1980, 78, 991-995). La disolución incluyó sulfato de sodio y polietilenglicol. Además del sulfato de sodio (40,0 mM, 5,68 g/l) y polietilenglicol (PEG 4000 "carb Wax", 64 g/l), la disolución descrita por Davis y col. comprende cloruro sódico (25 mM, 1,463 g/l), cloruro de potasio (10 mM, 0,745 g/l), bicarbonato sódico (20 mM, 1,680 g/l) y agua. La disolución se administró en una cantidad de 4 litros y se mostró que era eficaz en la limpieza del tubo gastrointestinal. Se ha comercializado una disolución relacionada bajo el nombre comercial GoLYTELY® (Braintree Laboratories Inc, Braintree, Massachusetts, EE.UU.).

40 La composición GoLYTELY® comercialmente disponible, como está disponible después de agosto de 1996 y en el momento de la presentación, se suministra en forma de polvo seco que comprende sulfato de sodio (40,0 mM, 5,685 g/l), cloruro sódico (25 mM, 1,464 g/l), cloruro de potasio (10 mM, 0,743 g/l), bicarbonato sódico (20 mM, 1,685 g/l) y polietilenglicol PEG 3350 (59 g/l) para preparar hasta 4 litros. GoLYTELY® también se suministra en disolución acuosa.

45 Al igual que con las composiciones laxantes, muchos pacientes que toman GoLYTELY® u otras disoluciones de limpieza basadas en PEG encuentran desagradable el sabor de las disoluciones. Aquellas sensaciones negativas conducen a que el cumplimiento del paciente sea adversamente afectado.

50 El fecaloma, también conocido como retención fecal, es la formación de una masa intransitable firme de heces en el recto o colon distal. El fecaloma se trata frecuentemente usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente para el estreñimiento y la limpieza de colon. Generalmente se necesita una dosis mayor que en el caso del tratamiento de estreñimiento. Por consiguiente, el tratamiento recomendado usando Movicol comprende tomar 8 sobres de Movicol (conteniendo cada uno las cantidades de componentes mencionadas anteriormente) al día disueltos en 1 litro de agua y

beberlo en el plazo de 6 horas, normalmente durante un máximo de 3 días.

Al igual que con las composiciones laxantes y de limpieza, muchos pacientes que toman Movicol® u otras composiciones basadas en PEG para fecaloma encuentran desagradable el sabor de las disoluciones. Aquellas sensaciones negativas conducen a que el cumplimiento de un paciente sea adversamente afectado.

- 5 Por consiguiente, sigue existiendo un requisito para laxantes, tratamientos de fecaloma y preparaciones de lavado con un sabor más agradable (menos salado) y una sensación en la boca más agradable.

### Descripción de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica comprimida que comprende

- 10 - polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500, en la que el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5 % en peso de la composición,
- uno o más electrolitos

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

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

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

25 El polietilenglicol (PEG) usado en una composición de la presente invención tiene preferentemente un peso molecular promedio de 2000 o mayor. Preferentemente, el PEG tiene un peso molecular promedio de 2500 o mayor. Preferentemente, el PEG tiene un peso molecular promedio de 4500 o inferior. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000. El PEG 3350 es el más preferido. Ese producto está comercialmente disponible, por ejemplo, de Dow Chemical Co., Clariant GmbH o BASF bajo el nombre comercial Macrogol 3350.

30 El PEG está presente en las preparaciones farmacéuticas de la invención en una cantidad y en una concentración necesaria para lograr eficacia farmacéutica en el paciente. En el producto que contiene PEG actualmente comercializado Movicol® para uso en adultos, cada sobre contiene 13,125 g de PEG 3350 y a los adultos se les da instrucciones para tomar de 1 a 3 sobres al día (es decir, de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día) para el tratamiento de estreñimiento. Las mismas cantidades totales de PEG también son apropiadas en el caso de las preparaciones farmacéuticas comprimidas de la presente invención para el tratamiento de estreñimiento. Por consiguiente, una composición de la invención puede comprender más de 5 g de PEG, más preferentemente más de 10 g de PEG. Una composición de la invención puede comprender menos de 20 g de PEG, más preferentemente menos de 15 g de PEG. Una composición de la invención puede comprender de 5 a 20 g de PEG, preferentemente de 10 a 15 g de PEG, por ejemplo, 13,125 g de PEG. Una composición dada puede presentarse opcionalmente en una forma de dosis dividida de forma que varias unidades más pequeñas sean ingeridas y el PEG total tomado sea aproximadamente de 10 a 15 g.

40 Una composición comprimida particularmente conveniente es una composición que comprende de 1,5 a 5,5 g de PEG, preferentemente de 2,0 a 3,3 g de PEG, por ejemplo, 2,5 g o 2,625 g de PEG. Al paciente se le aconsejaría que tomara de 3 a 5 de tales comprimidos para masticar o tragar para constituir los 10 a 15 g de PEG para una dosis completa.

45 Alternativamente, dos, tres o cuatro unidades de dosificación pueden ser apropiadas, de forma que las dos, tres o cuatro unidades de dosificación se tomen al mismo tiempo para constituir la dosis eficaz. Así, una composición de unidad de dosificación que presenta la mitad de una dosis puede comprender de 2 a 10 g de PEG, preferentemente de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG. A los pacientes se les aconseja que tomen de 2 a 6 de tales dosis unitarias de composición al día, de forma que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día. Similarmente, una composición de unidad de dosificación que presenta un tercio de una dosis puede comprender de 1,67 a 6,67 g de PEG, preferentemente de 3,33 a 5 g de PEG, por ejemplo, 4,375 g de PEG. A los pacientes se les aconseja que tomen de 3 a 9 de tales dosis unitarias de composición al día, de forma que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día. Similarmente, una composición de unidad de dosificación que presenta un cuarto de una dosis puede comprender de 1 a 5 g de PEG, preferentemente de 2,5 a 3,75 g de PEG, por ejemplo, 3,281 g de PEG. A los pacientes se les aconseja que tomen de 4 a

12 de tales dosis unitarias de composición al día, de forma que reciban de 13,125 g a 39,375 g de PEG al día.

Para el tratamiento de fecaloma, también conocido como retención fecal, a los adultos se les da instrucciones para tomar de 6 a 10 sobres de Movicol® (apropiadamente disueltos en agua) al día (es decir, de 78,75 g a 131,25 g de PEG al día). El número de dosis divididas de la composición de la invención que son apropiadas son análogas a aquellas conocidas en la técnica que proporcionan cantidades similares de PEG, es decir, por ejemplo, pueden administrarse de 15 a 65 dosis de una composición de la invención que comprende de 2 a 5 g, por ejemplo, 4 g, de PEG, de forma que el paciente reciba de 78,75 g a 131,25 g de PEG al día.

Los productos pediátricos actualmente en el mercado comprenden cantidades más pequeñas de PEG por sobre que sus homólogos para adultos. Por ejemplo, Movicol® para el tratamiento de fecaloma en niños (comercializado bajo el nombre comercial Movicol Paediatric Plain) contiene 6,563 g de PEG 3350 con instrucciones para preparar hasta 62,5 ml de disolución en agua. Para uso pediátrico, la forma de la mitad de dosis para el adulto mencionada anteriormente puede ser adecuada como una dosis completa. Así, una composición de la invención para uso pediátrico puede comprender de 2 a 10 g de PEG, más preferentemente de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG. A los pacientes pediátricos con fecaloma se les aconseja que tomen de 2 a 12 de tales unidades de composición al día, dependiendo de su edad. Es común tratar fecaloma pediátrico tomando un ciclo de Movicol Paediatric Plain durante 7 días con dosis crecientes a medida que avanza la semana. Se puede aconsejar que un niño de 2-4 años de edad tome 2 dosis de la composición de la invención el primer día, aumentando a 8 dosis en el 7º día, mientras que se puede aconsejar que un niño de 5 a 11 años de edad tome 4 dosis el primer día, aumentando a 12 dosis en el 7º día.

Para la limpieza de colon, las composiciones actualmente comercializadas mencionadas en la introducción anterior se administran en cantidades de forma que el paciente reciba en la región de 200 a 300 g de PEG en una dosis. Cantidades similares de PEG también son apropiadas en el caso de las preparaciones farmacéuticas comprimidas de la presente invención para la limpieza de colon. Por consiguiente, una composición de la invención puede comprender de 200 a 300 g de PEG. Una composición dada puede presentarse opcionalmente en una forma de dosis dividida, de forma que dos, tres o más dosis presentadas se tomen al mismo tiempo para constituir la dosis eficaz. Tales formas de dosis divididas pueden proporcionar una fracción apropiada de la dosis total. En el caso en el que la composición de la invención se proporcione en una forma que comprende de 5 a 7,5 g de PEG, por ejemplo, 6,563 g de PEG, al paciente se le recomendaría tomar de 25 a 60 de las unidades de composición. Puede ser preferible disolver la composición farmacéutica comprimida en agua antes de tomar la composición.

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más electrolitos. El polietilenglicol se considera que es eficaz como laxante en virtud de su acción osmótica en el intestino. El polietilenglicol no es absorbido por el intestino a ningún grado significativo. Cuando se toma en sí mismo, el polietilenglicol tiene un efecto filtrante de electrolitos, y así puede conducir a una disminución en los niveles de electrolito en el paciente. Por consiguiente, se prefiere que las composiciones de la invención comprendan uno o más electrolitos. Los iones sodio y los iones potasio son particularmente adecuados. Aquellos iones pueden estar presentes en forma de cualquier sal adecuada, por ejemplo, como sus sales de cloruro, bicarbonato, sorbato, benzoato, acetato, carbonato, citrato, fumarato, gluconato, malato, nitrato, fosfato, succinato, sulfato o tartrato. Las sales de cloruro y bicarbonato son particularmente preferidas, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro de potasio y bicarbonato sódico.

Preferentemente, los electrolitos están seleccionados de cloruro sódico, bicarbonato sódico o cloruro de potasio. Lo más preferentemente, una composición de la invención comprende todos estos electrolitos.

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

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

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

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

En una formulación preferida que comprende 13,125 g de polietilenglicol en una dosis, el cloruro de potasio está

preferentemente presente en una cantidad de 0,01 a 0,15 g, más preferentemente de 0,02 a 0,1 g, por ejemplo, de 0,03 a 0,06 g, por ejemplo, 0,0466 g. Para composiciones que comprenden diferentes cantidades de polietilenglicol, las cantidades de cloruro de potasio se alteran en proporción a la cantidad de polietilenglicol presente.

5 En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, el cloruro de potasio está preferentemente presente en una cantidad de 0,002 a 0,03 g, más preferentemente de 0,004 a 0,019 g, por ejemplo, de 0,008 a 0,01 g, por ejemplo, 0,00888 g.

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

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

En una formulación preferida que comprende 2,5 g de polietilenglicol en una dosis, el sulfato de sodio está preferentemente presente en una cantidad de 0,04 a 0,5 g, más preferentemente de 0,1 a 0,3 g, por ejemplo, de 0,15 a 0,25 g, por ejemplo, 0,179 g

15 Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden comprender de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,1 a 1,0 g de cloruro sódico, 0,05 a 0,5 g de bicarbonato sódico, 0,01 a 0,15 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,2 a 2 g de sulfato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden comprender de 1,5 a 5,5 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,0401 a 0,147 g de cloruro sódico, 0,0204 a 0,0748 g de bicarbonato sódico, 0,00533 a 0,0195 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,107 a 0,393 g de sulfato de sodio.

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

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular excipientes de compresión. Excipientes adecuados incluyen estearato de magnesio, celulosa y derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, lactosa y derivados de lactosa, dextratos, manitoles y sorbitoles.

25 Particularmente, en el caso de un excipiente seleccionado de dextratos, manitoles y sorbitoles, las composiciones pueden haber sido secadas por pulverización durante su fabricación.

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

30 Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención comprenden preferentemente uno o más edulcorantes. Edulcorantes artificiales o naturalmente derivados pueden usarse solos o en mezcla. Edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo de potasio, taumatina, neohesperidina dihidrocalcona, glicirricinato de amonio y aspartamo. El edulcorante puede constituir entre de aproximadamente el 0,01 al 1,0 % en peso de la composición final, más preferentemente de aproximadamente el 0,025 al 0,25 % en peso, por ejemplo, del 0,07 al 0,08 % en peso. Si se usan dos edulcorantes en mezcla, las relaciones entre los dos edulcorantes pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1:10 a 10:11 en peso.

40 Las composiciones comprimidas de la invención comprenden preferentemente uno o más aromatizantes. Aromatizantes adecuados están disponibles de International Flavors & Fragrances Inc. (IFF (GB) Ltd, Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Reino Unido) e incluyen aromatizantes comúnmente usados en alimentos y productos farmacéuticos. Ejemplos de aromatizantes adecuados incluyen el aroma de frambuesa y limón, aroma de limón, aroma de limón/lima, aroma de cola y aroma de naranja. La cantidad de aromatizante necesaria para lograr un sabroso sabor depende de la identidad del aromatizante. Normalmente, es apropiado del 0,1 al 20 % en peso de aromatizante. Preferentemente se usa del 1,0 % al 15 % en peso de aromatizante. La cantidad exacta de aromatizante que es apropiada depende, entre otras cosas, de la intensidad del aromatizante usado. Por ejemplo, si se usa polvo de aromatizantes de naranja, una cantidad apropiada es del 10 al 12 % en peso. Si se usa polvo de cola, una cantidad apropiada es del 4 al 5 % en peso de polvo. Puede usarse un potenciador del aroma, además de un aromatizante. Los potenciadores del aroma incluyen ácido cítrico.

50 También puede usarse un agente de enmascaramiento de la sal. Ejemplos de agentes de enmascaramiento de la sal incluyen sacárido sódico (E954), goma arábica (E414), aspartamo (E951) y neohesperidina dihidrocalcona (E0959) o mezclas de los mismos. La cantidad de agente de enmascaramiento de la sal necesaria para lograr un sabor sabroso depende de la intensidad del agente. Normalmente, es apropiado del 1 al 6 % en peso de agente de enmascaramiento de la sal. Preferentemente se usa del 2 % al 5 % en peso de agente de enmascaramiento de la sal, particularmente del 3 al 4 % en peso. La cantidad exacta de aromatizante que es apropiada depende de la intensidad del agente de

enmascaramiento de la sal usado.

5 Composiciones preferidas según la invención son aquellas que comprenden de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,2 a 0,6 g de cloruro sódico, 0,1 a 0,3 g de bicarbonato sódico, 0,02 a 0,1 g de cloruro de potasio, un excipiente de, por ejemplo, estearato de magnesio y o celulosa microcristalina, 0,002 a 0,05 g de acesulfamo de potasio, un aromatizante y un enmascarador de la sal.

Composiciones preferidas alternativas según la invención son aquellas que comprenden de 1,0 a 5 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,04 a 0,15 g de cloruro sódico, 0,02 a 0,075 g de bicarbonato sódico, 0,004 a 0,025 g de cloruro de potasio, un excipiente de, por ejemplo, estearato de magnesio y o celulosa microcristalina, 0,0004 a 0,0125 g de acesulfamo de potasio, un aromatizante y una enmascarador de la sal.

10 Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención son para administración por vía oral. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención están en forma de comprimidos, pellas, píldoras o pastillas para chupar. En una realización, pueden ser masticables o tragables.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica comprimida que comprende polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500 y uno o más electrolitos seleccionados de cloruro sódico, bicarbonato sódico y cloruro de potasio, para el tratamiento de estreñimiento, fecaloma, retención fecal, gases y calambres intestinales, o flatulencia; o para lavado ortostático, evacuación del colon o limpieza de colon.

Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención tienen las ventajas adicionales de que pueden fabricarse y envasarse de una manera conveniente. Por ejemplo, pueden emplearse técnicas de fabricación y envasado usadas en la fabricación de comprimidos farmacéuticos.

20 Las composiciones farmacéuticas comprimidas de la invención normalmente se preparan mezclando juntos los componentes en forma de polvo seco y comprimiéndolos en la forma deseada.

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica comprimida que comprende las etapas de:

25 a) mezclar juntos polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500 con uno o más electrolitos y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de: uno o más edulcorantes; uno o más aromatizantes; uno o más excipientes; ácido ascórbico y/o una sal de ascorbato; sulfato de sodio; y opcionalmente componentes adicionales; y

b) comprimir la mezcla en una composición comprimida farmacéutica.

30 Los procedimientos de preparación de las composiciones farmacéuticas comprimidas son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, véase Rudnic, E., y Schwartz, J.B. Oral Solid Dosage Forms, Capítulo 92, Tablets, pág. 1615-1641, en Remington's, 19ª ed.

35 La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de estreñimiento, fecaloma, retención fecal, gases y calambres intestinales, o flatulencia, que comprende administrar una dosis eficaz de una composición farmacéutica comprimida según la invención a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. La invención proporciona particularmente un procedimiento de tratamiento de estreñimiento en un mamífero.

La invención también proporciona un procedimiento de limpieza del colon de un mamífero por administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica comprimida según la invención. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

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

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

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

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.

**Ejemplos**

**A. Formulaciones de ejemplo:**

Formulación 1

Se mezclaron los siguientes componentes en forma de polvo:

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

- 5 La formulación 1a incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de naranja (IFF nº 17.02.1247, 11 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 1,508 g) y enmascarador de la sal (3,45 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 1b incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de cola (IFF nº 15.02.3366, 4,4 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,603 g) y enmascarador de la sal (3,45 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 1c incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de frambuesa y limón (IFF nº 10.84.8966, 1,5 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,206 g, NB: el polvo de aromatizante de frambuesa y limón incluye enmascarador de la sal).

El enmascarador de la sal fue el producto comercializado por IFF bajo el número 13.63.0145 que comprende 6,8 % de sacárido sódico (E954), 4,6 % de goma arábiga (E414), 4,1 % de aspartamo (E951) y 0,09 % de neohesperidina dihidrocalcona (E0959) y lactosa natural y sustancias aromatizantes de naturaleza idéntica.

Entonces se comprimió la mezcla en polvo.

15 **Formulación 2**

Se mezclaron los siguientes componentes en forma de polvo:

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

- 20 La formulación 2a incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de naranja (IFF nº 15.02.9804, 2 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,264 g), enmascarador de la sal (4 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,548 g) y polvo efervescente (IFF nº 17.43.6575, 10 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 1,371 g). La formulación 2b incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de cola (IFF nº 15.02.3366, 1,5 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,206 g), enmascarador de la sal (4 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,548 g) y polvo efervescente (IFF nº 17.43.6575, 10 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 1,371 g).

- 25 El enmascarador de la sal fue el producto comercializado por IFF bajo el número 13.63.0145 que comprende 6,8 % de sacárido sódico (E954), 4,6 % de goma arábiga (E414), 4,1 % de aspartamo (E951) y 0,09 % de neohesperidina dihidrocalcona (E0959) y lactosa natural y sustancias aromatizantes de naturaleza idéntica.

Entonces se comprimió la mezcla en polvo.

**Formulación 3**

Se mezclaron los siguientes componentes en forma de polvo:

Macrogol 3350	13,125 g
Sulfato de sodio	0,9375 g
Cloruro sódico	0,3507 g

Bicarbonato sódico	0,1785 g
Cloruro de potasio	0,0466 g
Acesulfamo K	0,010 g

La formulación 3a incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de naranja (IFF nº 17.02.1247, 11 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 1,508 g) y enmascarador de la sal (3,45 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 3b incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de cola (IFF nº 15.02.3366, 4,4 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,603 g) y enmascarador de la sal (3,45 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,473 g). La formulación 3c incluyó adicionalmente polvo de aromatizante de frambuesa y limón (IFF nº 10.84.8966, 1,5 % en peso en la mezcla en polvo, es decir, 0,206 g, NB: el polvo de aromatizante de frambuesa y limón incluye enmascarador de la sal).

El enmascarador de la sal fue el producto comercializado por IFF bajo el número 13.63.0145 que comprende 6,8 % de sacárido sódico (E954), 4,6 % de goma arábica (E414), 4,1 % de aspartamo (E951) y 0,09 % de neohesperidina dihidrocalcona (E0959) y lactosa natural y sustancias aromatizantes de naturaleza idéntica.

Entonces se comprimió la mezcla en polvo.

### B. Pruebas de sabor

La aceptabilidad de las composiciones de la invención se comparó con composiciones de la técnica anterior. Las composiciones de la técnica anterior usadas fueron las preparaciones Movicol®, obtenidas de Norgine Limited (Chaplin House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Middlesex UB9 6NS, RU). Se suministra como un polvo en sobres, conteniendo cada uno 13,8 g de polvo. Cada sobre contiene los siguientes componentes: Macrogol (polietilenglicol) 3350: 13,125 g, cloruro sódico: 350,7 mg; bicarbonato sódico: 178,5 mg; y cloruro de potasio: 46,6 mg. El contenido de un sobre se enrasó a 125 ml de disolución mediante la adición de agua.

En las pruebas de sabor, a seis voluntarios sanos se les administraron tanto una que servía de preparación de Movicol como una servía de formulación 1c. Cada uno de los seis voluntarios dichos prefirió el comprimido a la disolución de bebida.

### La presente invención también se refiere a las siguientes secciones:

§1. Una composición farmacéutica comprimida que comprende

- polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500, en la que el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5 % en peso de la composición,
- uno o más electrolitos
- para el tratamiento de estreñimiento, fecaloma, retención fecal, gases y calambres intestinales, o flatulencia; o para lavado ortostático, evacuación del colon o limpieza de colon.

§2. Una composición farmacéutica como en §1, en la que los electrolitos están seleccionados de cloruro sódico, bicarbonato sódico o cloruro de potasio.

§3. Una composición farmacéutica como en §1 ó 2 que comprende además uno o más edulcorantes.

§4. Una composición farmacéutica como en una cualquiera de §1 a 3 que comprende además uno o más aromatizantes.

§5. Una composición farmacéutica como en una cualquiera de §1 a 4 que comprende de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,1 a 1,0 g de cloruro sódico, 0,05 a 0,5 g de bicarbonato sódico, 0,01 a 0,15 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,2 a 2 g de sulfato de sodio.

§6. Una composición farmacéutica como en una cualquiera de §1 a 4 que comprende de 1,5 a 5,5 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,0401 a 0,147 g de cloruro sódico, 0,0204 a 0,0748 g de bicarbonato sódico, 0,00533 a 0,0195 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,107 a 0,393 g de sulfato de sodio.

§7. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica comprimida como se describe en §1 que comprende las etapas de:

- a) mezclar juntos polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500 con uno o más electrolitos y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de: uno o más edulcorantes; uno o más aromatizantes; uno o más excipientes; ácido ascórbico y/o una sal de ascorbato; sulfato de sodio; y

opcionalmente componentes adicionales; y

b) comprimir la mezcla en una composición comprimida farmacéutica.

- 5 §8. Un procedimiento de tratamiento de estreñimiento, fecaloma, retención fecal, gases y calambres intestinales, o flatulencia en un mamífero por administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 6.
- §9. Un procedimiento de limpieza del colon de un mamífero por administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 6.
- 10 §10. Uso de una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estreñimiento, fecaloma, retención fecal, gases o calambres intestinales, o flatulencia.
- §11. Uso de una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la limpieza del colon.
- 15 §12. Una composición de tratamiento de estreñimiento en dosificación unitaria que comprende una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 5 en una cantidad de 5 a 20 g de polietilenglicol, opcionalmente en forma de dosis divididas.
- §13. Una composición de tratamiento de estreñimiento en dosificación unitaria que comprende una composición farmacéutica comprimida como en una cualquiera de §1 a 4 en una cantidad de 200 a 300 g de polietilenglicol, opcionalmente en forma de dosis divididas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica comprimida que comprende
  - polietilenglicol de peso molecular de 2000 a 4500, en la que el polietilenglicol constituye del 80 al 99,5 % en peso de la composición, y
- 5        - uno o más electrolitos.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los electrolitos están seleccionados de cloruro sódico, bicarbonato sódico y cloruro de potasio.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además uno o más excipientes.
4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más edulcorantes.
- 10       5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más aromatizantes.
6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además ácido cítrico.
- 15       7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además ácido ascórbico o una sal de ascorbato.
8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 3350 ó 4000.
- 20       9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además sulfato de sodio.
10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende de 5 a 20 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,1 a 1,0 g de cloruro sódico, 0,05 a 0,5 g de bicarbonato sódico, 0,01 a 0,15 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,2 a 2 g de sulfato de sodio.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende 13,125 g de polietilenglicol.
- 25       12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende de 1,5 a 5,5 g de PEG con un peso molecular de 2500 a 4500, 0,0401 a 0,147 g de cloruro sódico, 0,0204 a 0,0748 g de bicarbonato sódico, 0,00533 a 0,0195 g de cloruro de potasio, y opcionalmente 0,107 a 0,393 g de sulfato de sodio.
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende 2,5 g de polietilenglicol.
- 30       14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de dosificación unitaria que tiene una cantidad de 5 a 20 g de polietilenglicol, opcionalmente en forma de dosis dividida; o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de dosificación unitaria que tiene una cantidad de 200 a 300 g de polietilenglicol, opcionalmente en forma de dosis dividida.
15. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.