

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 866**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

**A61K 33/42** (2006.01)

**A61K 31/765** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2004 E 04819530 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 1682098**

54 Título: **Composición purgante para el colon con agente aglutinante soluble**

30 Prioridad:

**19.11.2003 US 523142 P**

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

**29.09.2016**

73 Titular/es:

**SALIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
400 Somerset Corporate Boulevard  
Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**SKIENDZIELEWSKI, STEPHEN;  
ROSE, MARTIN y  
DO, NGOC**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 584 866 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

Composición purgante para el colon con agente aglutinante soluble

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a formulaciones purgantes para el colon en una forma farmacéutica sólida para la administración oral y a su uso. En algunas formas de realización de esta invención, la formulación contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de sodio o una sal del mismo como al menos un purgante y al menos un aglutinante soluble que comprende polietilenglicol, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 7.000 a 9.000 y está presente en una cantidad que se encuentra entre el 7,5% y el 15% en peso de la composición, lo que mejora significativamente la visualización del colon y la tolerancia del paciente. En otras formas de realización de la invención, la formulación está libre de aglutinante insoluble o sólo contiene niveles de aglutinante insoluble que no impiden la visualización del colon. En algunas formas de realización de la invención el aglutinante puede ser no fermentable.

## Antecedentes de la invención

Es deseable identificar compuestos que limpien el colon en una medida suficiente, pero que no provoquen efectos secundarios adversos. También es deseable identificar compuestos que se usen para tratar el estreñimiento y favorecer la eliminación de heces, por ejemplo, pero que no produzcan efectos secundarios incómodos o embarazosos tales como gases. Adicionalmente, un requisito previo necesario antes de una diversidad de procedimientos diagnósticos y quirúrgicos es el vaciamiento completo del intestino de restos fecales. La limpieza es importante, por ejemplo, para ver en una medida suficiente el aspecto global o microscópico del colon durante una colonoscopia. Sin embargo, el procedimiento de limpieza también debe ser tolerable para los pacientes de modo que cumplan completamente con el proceso de limpieza. Una mala preparación del intestino, debida a una falta de cumplimiento por parte del paciente o una limpieza insuficiente, influye en la eficacia y el coste de estos procedimientos, especialmente si deben repetirse (Rex et al. (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97:1696-1700). Además, los pacientes podrían no elegir someterse a procedimientos diagnósticos incómodos lo que reduciría significativamente la detección temprana de trastornos y aumentaría los costes médicos. (Harewood et al. (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97:3186-3194).

La limpieza del colon se consigue comúnmente usando un lavado con soluciones electrolíticas de polietilenglicol. Una desventaja principal de este procedimiento es que es necesario que los pacientes ingieran una cantidad significativa de volumen de líquido en un breve periodo de tiempo para la purga. Por ejemplo, puede ocurrir que los pacientes tengan que ingerir cuatro litros de solución en un periodo de dos a tres horas (Afridi et al. (1995) *Gastrointest. Endosc.* 41:485-489). Un gran número de pacientes experimentan una incomodidad significativa relacionada con el volumen y efectos secundarios adversos tales como náuseas, cólicos y vómitos (Dipalma et al. (2003) *Am. J. Gastroenterol.* 98:2187-2191). Otro inconveniente de estas preparaciones es su sabor salado, lo que también puede llevar a un incumplimiento por parte del paciente y a efectos adversos. Se han hecho intentos para hacer que el sabor sea más agradable, por ejemplo añadiendo sabores o reduciendo el contenido en sal. Sin embargo, estos cambios no hicieron que el régimen fuera más aceptable para el paciente, tampoco se produjo una mejora en la calidad de la limpieza del colon (Church (1998) *Dis. Colon Rectum* 41:1223-1225). Tales preparaciones disuaden a los paciente de realizar un examen para detectar cáncer de colon (Harewood et al. (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97:3186-3194).

En un intento por evitar los problemas asociados con las preparaciones de tipo de volumen elevado, se han comercializado preparaciones acuosas de menor volumen que consisten en sales de fosfato. La solución de sales de fosfato produce un efecto osmótico, que provoca el arrastre de grandes cantidades de agua al interior del intestino, favoreciendo así la evacuación del intestino. Aunque el menor volumen favorece ligeramente a estas preparaciones de fosfato de sodio, los efectos secundarios adversos tales como náuseas, vómitos (principalmente un resultado del sabor poco agradable), hinchazón abdominal, dolor y mareo aparecieron con una frecuencia similar comparado con el lavado con solución electrolítica de polietilenglicol (Kolts et al. (1993) *Am. J. Gastroenterol.* 88:1218-1223).

Se han formulado comprimidos orales que contienen sales de fosfato (véanse las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 5.616.346 y 6.162.464) para aumentar el cumplimiento durante la preparación, reducir la incomodidad por el volumen y aumentar la tolerancia del paciente. La formulación de comprimidos orales redujo significativamente la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos e hinchazón (Rex et al. (2002) *Aliment Pharmacol. Ther.* 16:937-944). Además, estas formulaciones en comprimidos se aceptaron significativamente mejor y eran más preferidas por los pacientes. Sin embargo, los solicitantes descubrieron que estas formulaciones tenían una aceptación limitada por parte de los médicos por la presencia de celulosa microcristalina (MCC) visible en el colon, especialmente en el ciego y el colon ascendente (figura 1). La MCC, una forma purificada de celulosa, se usa como aglutinante en la formulación de comprimidos y no es soluble en el fluido alimentario. La MCC retenida puede retirarse mediante succión o irrigación, de modo que el colon pueda visualizarse de manera adecuada. Sin embargo, estos procesos pueden prolongar el tiempo de procedimiento de la colonoscopia

(Rex et al. (2002) *Aliment Pharmacol. Ther.* 16:937-944; Balaban et al. (2003) *Am. J. Gastroenterol.* 98:827-832), prolongando así el tiempo que el paciente está bajo anestesia y reduciendo la productividad de los médicos (Rex et al. (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97:1696-1700). Sin embargo, estos comprimidos también eran grandes y para algunos difíciles de tragar.

Por tanto, existe la necesidad de composiciones purgantes para el colon que pueda tolerar el paciente, que proporcionen al mismo tiempo una preparación de calidad del intestino. Además, es deseable que la composición proporcione una visualización adecuada del colon y las estructuras, sin la necesidad de etapas de retirada adicionales.

También es deseable identificar una preparación que pueda producirse fácilmente y usarse o bien como purgante completo o bien como laxante para una catarsis leve, dependiendo de la dosis administrada. Una composición con una función doble de este tipo sería muy beneficiosa.

El documento US 3.121.663 A da a conocer un supositorio rectal que tiene un efecto laxante y un proceso para su fabricación, y se refiere a un supositorio en comprimido suave, recubierto y comprimido.

El documento US 5.710.183 A da a conocer una composición para la mejora de la función del intestino que comprende polietilenglicol y un agente de fibra que aumenta el volumen, en la que el polietilenglicol está presente en una relación de peso de polietilenglicol con respecto a fibra de al menos aproximadamente 1:2 y no más de aproximadamente 7:1.

El documento WO 03/092589 da a conocer una composición para inducir la purga del colon de un paciente que no produce ningún cambio electrolítico clínicamente significativo, que comprende un volumen reducido de una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$  y  $\text{K}_2\text{SO}_4$ , y una cantidad eficaz de PEG.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones purgantes para el colon en forma farmacéutica sólida para la administración oral y a procedimientos para su uso. En una forma de realización de la invención, la formulación purgante para el colon en forma farmacéutica sólida comprende al menos un aglutinante soluble que comprende polietilenglicol y una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de sodio o una sal del mismo como al menos un purgante, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 7.000 a 9.000 y está presente en una cantidad que se encuentra entre el 7,5% y el 15% en peso de la composición. En una forma de realización de la invención, el aglutinante es no fermentable. En otras formas de realización de la invención, la formulación está libre de aglutinante insoluble o sólo contiene niveles de aglutinante insoluble que no impiden la visualización del colon.

El al menos un purgante puede ser un purgante osmótico, no osmótico o formador de masa, siempre que la formulación comprenda fosfato de sodio o una sal del mismo. En la invención, el al menos un purgante es un purgante osmótico seleccionado de fosfato de sodio o una sal del mismo. La sal de fosfato de sodio puede ser, por ejemplo, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico o fosfato de sodio tribásico. En una forma de realización adicional de la invención, el al menos un purgante es un purgante no osmótico seleccionado de bisacodilo o picosulfato, por ejemplo.

En una forma de realización adicional de la invención, la formulación purgante para el colon comprende al menos un purgante no osmótico y al menos un purgante osmótico.

En la invención, la forma farmacéutica sólida comprende polietilenglicol como aglutinante soluble, no fermentable.

La formulación de la invención también puede comprender componentes opcionales para mejorar las características de la forma farmacéutica. En una forma de realización de la invención, la formulación comprende un lubricante, tal como estearato de magnesio, para mejorar el proceso de fabricación.

La formulación de la invención es una composición de función doble. Por tanto, la presente invención abarca el uso de la formulación purgante para el colon para la fabricación de una preparación farmacéutica para procedimientos para tratar trastornos gastrointestinales, tales como estreñimiento, proporcionando dosis inferiores de las composiciones purgantes para el colon de la invención como laxante. La presente invención también abarca el uso de la formulación purgante para el colon para la fabricación de una preparación farmacéutica para procedimientos para una purga completa con el fin de preparar el colon para una colonoscopia o un procedimiento quirúrgico, proporcionando dosis superiores de las composiciones de la invención como purgante completo. Además, la presente invención abarca el uso de la formulación purgante para el colon para la fabricación de una preparación farmacéutica para procedimientos para mantener la eliminación o favorecer la eliminación de heces del intestino proporcionando una composición purgante para el colon de la invención.

Los objetos y las ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la siguiente descripción y en parte resultarán evidentes por la descripción o podrán aprenderse al poner en práctica la invención. Los objetos y las ventajas de la invención se alcanzarán e implementarán por medio de los elementos y las combinaciones indicados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

5 Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y de explicación solamente y que no limitan la invención, tal como se reivindica.

10 Los dibujos adjuntos, que se incorporan a y forman parte de esta memoria descriptiva, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra que una composición de la técnica anterior que contiene un aglutinante insoluble, celulosa microcristalina (MCC), deja una sustancia pulverulenta blanca después de su uso para la preparación del intestino, lo que afecta significativamente a la visualización del colon.

20 La figura 2 muestra que la composición de la invención, que contiene un aglutinante soluble, no fermentable, no deja ningún residuo o sólo en una medida reducida después de su uso para la preparación del intestino, aumentando así la visualización del colon.

Descripción detallada de la invención

25 A. Definiciones

Para que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, en primer lugar se definirán algunos términos. A lo largo de toda la descripción detallada se expondrán definiciones adicionales.

30 El término "purgante" se refiere a cualquier sustancia que favorece la defecación. Por tanto, el término purgante abarca una diversidad de efectos catárticos. Por ejemplo, el término purgante abarca la catarsis leve, que produce un efecto laxante ("purga parcial"), así como la catarsis más intensa, que proporciona un vaciado completo o casi completo del intestino grueso ("purga completa"). En una forma de realización de la invención, el término se refiere a diarrea. En otra forma de realización de la invención, el término se refiere a un ablandamiento o aflojamiento de las heces o a un efecto laxante. A menos que se modifique mediante "parcial" o "completo," purgante o purga abarca  
35 toda la diversidad de procesos purgantes, incluyendo tanto la purga completa como el efecto laxante ("purga parcial").

40 El término "osmótica" se refiere a cualquier sustancia que favorece el paso de un disolvente de una solución con una concentración de soluto menor a una con una concentración de soluto mayor cuando las dos soluciones se separan por una membrana que selectivamente evita el paso de moléculas de soluto, pero es permeable al disolvente. En la presente invención, el término "osmótica" puede hacer referencia a la capacidad de una sustancia para arrastrar agua al interior de los intestinos.

45 El término "fermentable" se refiere a cualquier sustancia que puede catabolizarse de manera anaerobia para dar compuestos más simples, habitualmente por bacterias y/o levadura. Existen muchos tipos de fermentación, que difieren en los productos de desecho formados y la sustancia fermentable. Las sustancias fermentables incluyen, pero no se limitan a, azúcares, alcoholes de azúcar, polisacáridos, lactosa, sorbitol y manitol. Una sustancia fermentable libera gases explosivos con la fermentación. El compuesto de manitol, por ejemplo, puede fermentar por bacterias que normalmente residen en el colon de la mayor parte de seres humanos y otros mamíferos, durante lo  
50 cual se libera gas hidrógeno. El término "no fermentable" se refiere a una sustancia que es no fermentable.

55 El término "soluble" o "soluble en agua" se refiere a una solubilidad acuosa que es superior a 1/10.000 (mg/ml). La solubilidad de una sustancia, o soluto, es la masa máxima de esa sustancia que puede disolverse completamente en una masa especificada del disolvente, tal como agua. "Prácticamente insoluble" o "insoluble," por otro lado, se refiere a una solubilidad acuosa que es de 1/10.000 (mg/ml) o menos. Las sustancias solubles o solubles en agua incluyen, por ejemplo, polietilenglicol.

60 El término "aglutinante" se refiere a cualquier sustancia que ejerce una fuerza de atracción fisicoquímica entre moléculas, y por tanto puede usarse en la formulación de una forma farmacéutica. En una forma de realización de la invención, el aglutinante puede mezclarse con otros componentes de la composición, de modo que se distribuye uniformemente por toda la forma farmacéutica. El aglutinante también puede proporcionar una matriz sobre la que puede asociarse cualquier componente adicional. En una forma de realización de la invención, el aglutinante es soluble y no fermentable. Los aglutinantes solubles y no fermentables adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), siempre que la formulación comprenda PEG.  
65

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Los expertos habituales en la técnica conocen bien ejemplos de estos ácidos y bases. Las sales según la presente invención pueden usarse en una diversidad de formas, por ejemplo en forma anhidra o una forma cristalina hidratada. Las sales también pueden ser aquéllas toleradas fisiológicamente por un paciente.

## B. Descripción de la invención

Muchos aglutinantes usados en formulaciones de formas farmacéuticas sólidas son insolubles. Los solicitantes descubrieron que los aglutinantes insolubles, tales como celulosa microcristalina (MCC), se retienen en el colon, dificultan la visualización del colon y prolongan el tiempo de procedimiento de la colonoscopia (figura 1). Sin embargo, los aglutinantes solubles comúnmente usados, incluyendo los azúcares, alcoholes de azúcar y polisacáridos, pueden fermentar en la flora intestinal. La formación de gases explosivos durante el proceso de fermentación es una propiedad indeseada durante algunos procedimientos quirúrgicos y diagnósticos que implican el colon, tal como durante una colonoscopia usando un equipo que puede producir una chispa. En algunos casos documentados, la presencia de estos gases durante la electrocirugía de colon ha llevado a explosión (DeWilt et al. (1996) *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 41:419). Los gases producidos durante el uso de un laxante también pueden ser desagradables y embarazosos. En una forma de realización de la invención, tal como para preparar el colon para una colonoscopia, la formulación purgante para el colon en forma farmacéutica sólida comprende al menos un aglutinante soluble, no fermentable que comprende polietilenglicol y una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de sodio o una sal del mismo como al menos un purgante. En otra forma de realización, tal como para preparar el colon para un procedimiento diagnóstico que no puede producir una chispa en el colon, tal como formación de imágenes por rayos X, colonoscopia virtual (TC helicoidal) y endoscopia capsular, puede usarse cualquier aglutinante soluble en la composición, siempre que la formulación comprenda PEG. En estos casos, no es necesario que el aglutinante u otros ingredientes sean no fermentables. Sin embargo, los aglutinantes solubles, no fermentables pueden usarse en composiciones para preparar el colon para procedimientos que no pueden producir una chispa.

### 1. Aglutinantes y purgantes

En la presente invención puede usarse cualquier aglutinante que sea soluble, o soluble y no fermentable, siempre que la formulación comprenda PEG. Sin embargo, los aglutinantes que son fermentables, como cualquier otro ingrediente fermentable, sólo deberán usarse en formas de realización en las que no se producirá una chispa en el colon. Un aglutinante soluble, no fermentable que se usa en las formulaciones de la invención incluye, pero no se limita a, polietilenglicol (PEG). Los solicitantes descubrieron que una composición purgante que contiene el aglutinante soluble, no fermentable de PEG, no deja ningún residuo o sólo en una medida reducida después de su uso para la preparación del intestino, aumentando así la visualización del colon (figura 2). El PEG se representa mediante la fórmula estructural:  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ , en la que m representa el número promedio de grupos de oxietileno.

Puede emplearse cualquier polímero de PEG en las composiciones contempladas en el presente documento. En una forma de realización, los polímeros de PEG son sólidos a temperatura ambiente (es decir, 25°C) y/o solubles en (o miscibles con) agua a temperatura ambiente. En la invención, el peso molecular promedio del polímero de PEG es de desde 7.000 hasta 9.000.

La cantidad de aglutinante soluble y/o no fermentable puede variar dependiendo de las características deseadas de la forma farmacéutica sólida y puede determinarla un experto habitual en la técnica. En una forma de realización de la invención, un aglutinante de PEG comprende el 5-20%, en otra forma de realización el 7,5-15%, y en una forma de realización adicional el 10% en peso.

En una forma de realización de la invención, la composición de la invención está libre de aglutinante insoluble o sólo contiene niveles de aglutinante insoluble que no impiden la visualización del colon.

Diversos purgantes están disponibles comercialmente y en la puesta en práctica de esta invención puede usarse cualquier forma disponible del material, siempre que la formulación comprenda fosfato de sodio o una sal del mismo. Los purgantes que pueden usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a, purgantes no osmóticos, osmóticos y formadores de masa. La invención puede contener un purgante, puede usarse más de un purgante de la misma categoría o más de un purgante de diferentes categorías. Muchos purgantes pueden tener más de un papel o función, o pueden clasificarse en más de un grupo. Tales clasificaciones son únicamente descriptivas y no pretenden limitar ningún uso de un purgante particular.

En una forma de realización de la invención, se usa al menos un purgante osmótico en la formulación de la invención. Los purgantes osmóticos actúan aumentando la presión osmótica intestinal favoreciendo así la retención de fluido dentro del intestino. Los purgantes osmóticos que pueden incluirse en la composición incluyen sales, por ejemplo, citrato de magnesio, cloruro de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio, sulfato de magnesio, tartrato de magnesio, fosfato de sodio, tartrato de sodio, sulfato de sodio, tartrato de potasio, óxido de

magnesio, sulfato de sodio, o sales de los mismos. Otros ejemplos de purgantes osmóticos incluyen glicerina, sorbitol, manitol, lactitol, azúcares de alcohol, L-azúcares, polietilenglicol y lactulosa. Sin embargo, los purgantes que son fermentables sólo se usarán en formas de realización en las que no se producirá una chispa en el colon.

5 En la invención, el al menos un purgante es fosfato de sodio o una sal del mismo. En una forma de realización adicional de la invención, el al menos un purgante es fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico o fosfato de sodio tribásico.

10 Las sales según la presente invención pueden usarse en una diversidad de formas, por ejemplo en forma anhidra o hidratada. También se contempla que un cambio en la forma de una sal puede aumentar o disminuir su peso molecular. Para tener en cuenta cualquier cambio en el peso molecular, los componentes de la formulación purgante y/o cantidades de las sales purgantes pueden ajustarse según el conocimiento del experto habitual en la técnica. En una forma de realización de la invención, se usa fosfato de sodio monobásico en forma monohidratada. En otra forma de realización de la invención, se usa fosfato de sodio dibásico en forma anhidra.

15 En una forma de realización de la invención, la formulación de la invención comprende al menos un purgante no osmótico. Los purgantes no osmóticos incluyen laxantes procinéticos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, así como laxantes estimulantes que actúan estimulando directamente las terminaciones nerviosas en la mucosa del colon. En la invención también pueden usarse laxantes emolientes y protectores de la mucosa. Los ejemplos de purgantes no osmóticos que pueden usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, aloe, bisacodilo, picosulfato de sodio, casantranol, cáscara, aceite de ricino, dantrón, ácido dehidrocólico, fenolfaleína, senósidos, docusato, betanecol, colchicinas, misoprostol, cisaprida, norcisaprida, parafina, rhein y tegaserod.

20 En una forma de realización de la invención, la composición purgante para el colon contiene al menos un purgante osmótico y al menos un purgante no osmótico.

25 Además de al menos un purgante osmótico y/o al menos un purgante no osmótico, las formulaciones purgantes para el colon de la invención también pueden comprender al menos un purgante formador de masa. Los purgantes formadores de masa provocan la retención de fluido y un aumento en la masa fecal, dando como resultado la estimulación del movimiento peristáltico. Los laxantes formadores de masa pueden incluir diversos polisacáridos naturales y semisintéticos, derivados de celulosa u otras sustancias que se disuelven o hinchan en agua para formar un gel emoliente o solución viscosa que sirve para mantener las heces blandas e hidratadas. Los ejemplos de purgantes formadores de masa que pueden usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, salvado, psilio, sterculia y testa ispaghula.

## 2. Ingredientes opcionales adicionales

30 Pueden incluirse componentes opcionales adicionales en las formulaciones de esta invención para, por ejemplo, potenciar las características de la forma farmacéutica sólida, mantener la integridad de las partículas del principio activo durante el proceso de formulación y/o potenciar la seguridad de la formulación. Cualquier componente adicional puede ser compatible con los demás ingredientes en las formulaciones de la invención, en particular los principios activos, y puede no afectar de manera adversa a la osmolaridad de las formulaciones. Los ingredientes opcionales adicionales que pueden usarse en las formulaciones de la invención incluyen, por ejemplo, recubrimientos, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, colorantes, desintegrantes, sabores, edulcorantes, polímeros o ceras.

35 En las formulaciones de la invención pueden incluirse lubricantes, por ejemplo. Tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de potasio, talco, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio y parafina. En una forma de realización de la invención, la formulación purgante para el colon comprende además estearato de magnesio. Los lubricantes sirven para facilitar la fabricación de una forma farmacéutica sólida.

40 Los ingredientes adecuados adicionales también incluyen, pero no se limitan a, vehículos, tales como citrato de sodio y fosfato dicálcico; cargas o extendedores, tales como estearatos, sílices, yeso, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, talco y ácido silícico; aglutinantes, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar, carbonato cálcico, fécula de patata y tapioca, ácido alginico, algunos silicatos, dióxido de silicio coloidal, glicolato de sodio de almidón, crosopovidona y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; estabilizadores, tales como ácido fumárico; agentes colorantes; agentes de tamponamiento; agentes de dispersión; conservantes; ácidos orgánicos; y bases orgánicas.

45 En una forma de realización de la invención, un componente adicional en las formulaciones de la invención puede funcionar para mantener el equilibrio electrolítico en un paciente. Por ejemplo, las formulaciones de la invención

pueden comprender además calcio, fosfato, potasio, magnesio, otros aniones, o sales de los mismos, que normalmente pueden perderse con el fluido de la diarrea.

- 5 Opcionalmente también pueden añadirse compuestos ácidos o básicos a la composición para ajustar el pH del compuesto o para modificar las características de desintegración. Los compuestos ácidos o básicos que pueden incluirse en las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, carbonato de magnesio e hidróxido de aluminio.
- 10 Los ingredientes mencionados anteriormente se proporcionan como ejemplos solamente y no pretenden incluir todas las elecciones posibles. Adicionalmente, muchos pueden tener más de un papel o función, o pueden clasificarse en más de un grupo. Tales clasificaciones son descriptivas solamente y no pretenden limitar el uso de un componente particular.
- 15 Para optimizar las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas, pueden ajustarse los componentes y las cantidades de las formulaciones purgantes para el colon de la invención según el conocimiento del experto habitual en la técnica. En la tabla 1 se proporcionan intervalos de ingredientes de muestra para un ejemplo de formulación purgante para el colon. No todos los componentes son necesarios, sino que se proporcionan como ilustración solamente, siempre que la formulación comprenda fosfato de sodio o una sal del mismo y PEG. Por ejemplo, puede no ser necesario tener dos purgantes distintos y también puede no ser necesario tener un lubricante, tal como estearato de magnesio.
- 20

Tabla 1: Intervalos de ingredientes de ejemplo para una composición purgante para el colon

Ingrediente	Función	Cantidad % (en peso)
Fosfato de sodio, monobásico activo	Ingrediente activo	45,00-75,00
Fosfato de sodio, dibásico activo	Ingrediente activo	15,00-30,00
PEG-8000	Aglutinante	5,00-20,00
Estearato de magnesio	Lubricante	0,10-1,50

### 25 3. Administración y dosificación

La presente invención también abarca procedimientos para usar las formulaciones purgantes para el colon. Las formulaciones purgantes para el colon de la invención producen una amplia variedad de actividades, dependiendo de la dosis administrada. La presente invención abarca el uso de las formulaciones purgantes para el colon para la fabricación de una preparación farmacéutica para procedimientos para purgar el colon que comprenden administrar a al menos un paciente una formulación purgante para el colon y dejar que dicha formulación purgue el colon. Las formulaciones de la invención también pueden usarse a dosis inferiores para regular, ablandar o aflojar las heces.

35 Por tanto, la presente invención también abarca el uso de las formulaciones purgantes para el colon para la fabricación de una preparación farmacéutica para procedimientos para mantener la eliminación o aumentar la eliminación de heces en el intestino, que comprenden administrar a al menos un paciente una formulación purgante para el colon y favorecer la eliminación de heces en el intestino. Las formulaciones purgantes para el colon de la invención también pueden usarse para tratar a un paciente con estreñimiento. El estreñimiento puede estar causado por una diversidad de factores que incluyen, pero no se limitan a al menos uno de viajar; cambios en la rutina diaria; falta de ejercicio; inmovilidad causada por lesión, enfermedad o envejecimiento; deshidratación; síndrome de colon irritable; embarazo; diabetes; hipotiroidismo; hipercalcemia; cáncer del colon o recto; prolapso uterino; prolapso de la cúpula vaginal; prolapso rectal; cicatrices por cirugía; lesión del colon o recto; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; accidente cerebrovascular; hemorroides o fisuras anales; movimientos intestinales retardados; ansiedad; depresión; trastornos de la alimentación; y trastornos obsesivos compulsivos. El estreñimiento también puede ser idiopático, es decir, de causa desconocida.

En otra forma de realización de la invención la composición de la invención se usa para tratar a un paciente que padece, o es susceptible a, estreñimiento debido a la administración de un medicamento que provoca estreñimiento. Un medicamento que puede provocar estreñimiento incluye, pero no se limita a, antiácidos que contienen aluminio; antidepresivos; medicamentos para la tensión arterial; bloqueadores de canales de calcio; suplementos de calcio; medicamentos quimioterápicos; medicamentos para el resfriado; antihistamínicos; diuréticos; suplementos de hierro; medicamentos para la enfermedad de Parkinson; agentes para la reducción de los lípidos; medicamentos para el dolor; opiáceos; codeína; y tranquilizantes.

55 Un experto en la técnica reconocerá que la dosis apropiada de las composiciones purgantes para el colon puede variar dependiendo del individuo en tratamiento y la finalidad. Por ejemplo, la edad, el peso corporal y el historial médico del paciente individual pueden afectar a la eficacia terapéutica de la terapia. Además, puede ser necesaria una dosis inferior de la composición para producir una catarsis leve, mientras que una purga completa puede

requerir una dosis superior. Un médico competente puede considerar estos factores y ajustar el régimen de dosificación para garantizar que la dosis alcanza el resultado terapéutico deseado sin experimentación indebida. También cabe destacar que el médico clínico y/o médico que realiza el tratamiento sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar y/o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual. Las dosis también dependen de la concentración del/de los purgante(s) particular(es) elegido(s) para la formulación.

En una forma de realización de la invención, la dosis total se administra en al menos un periodo de aplicación. En una forma de realización adicional de la invención, la dosis total se administra en dos o más periodos de aplicación separados o dosis separadas.

La dosis de las formulaciones purgantes para el colon puede variar. Por ejemplo, puede ser necesaria una dosis inferior de una formulación purgante para el colon de la invención para producir una catarsis leve, mientras que la purga completa puede requerir una dosis superior. Una dosis diaria total usada para una catarsis leve, por ejemplo, puede oscilar entre 1 g y 30 g de un purgante. Por ejemplo, en general, una dosis diaria total de un purgante, tal como fosfato de sodio, en las formulaciones de la presente invención oscila entre 1 y 30 g, 2 y 25 g, 3 y 20 g, 4 y 18 g, 5 y 16 g, 6 y 14 g u 8 y 12 g. Puede formularse una dosis diaria total para contener 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 g de un purgante, tal como fosfato de sodio. Pueden ser necesarias dosis adicionales de la formulación purgante para el colon para producir el efecto terapéutico deseado. En una forma de realización de la invención, la dosis diaria total se administra cada 24 horas hasta que se alcanzan los efectos terapéuticos deseados.

Puede ser necesaria una dosis superior de una formulación purgante para el colon de la invención para producir una purga completa del colon. Una dosis total usada para la purga completa, por ejemplo, puede oscilar entre 20 g y 100 g de un purgante, proporcionada opcionalmente por un periodo de tiempo de hasta 24 horas. Por ejemplo, en general, una dosis diaria total de un purgante, tal como fosfato de sodio, en las formulaciones de la presente invención puede oscilar entre 20 y 100 g, 30 y 90 g, 40 y 80 g o 50 y 70 g. Puede formularse una dosis para contener 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 g de un purgante, tal como fosfato de sodio.

Opcionalmente, en las formas de realización tanto laxante como de purga completa, la dosis diaria total puede separarse en dosis divididas. En una forma de realización de la invención, la dosis diaria total se divide en dos dosis, separadas por un periodo de hasta 24 horas. Por ejemplo, una dosis diaria total de 60 g de un purgante, tal como fosfato de sodio, puede dividirse en dos dosis de 30 g cada una. Puede administrarse una dosis de 30 g por la noche antes de un procedimiento de colon, mientras que la segunda dosis de 30 g puede administrarse por la mañana, de 3 a 5 horas antes del procedimiento de colon. En otra forma de realización de la invención, la dosis diaria total se divide en tres, cuatro o más dosis.

En una forma de realización de la invención, la adición de uno o más purgantes a la composición, por ejemplo una composición purgante para el colon que comprende fosfato de sodio y bisacodilo, puede reducir la cantidad de principio activo en cada dosis, el número de dosis, el tiempo de administración y/o el número de comprimidos administrados en una dosis.

En una forma de realización de la invención, la formulación purgante para el colon se encuentra en una forma farmacéutica sólida, administrada fácilmente. Las formas farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, un comprimido, cápsula o comprimido oblongo. La forma farmacéutica puede estar recubierta o encapsulada. En una forma de realización de la invención, la formulación purgante para el colon se encuentra en forma de comprimido. El número de comprimidos administrados en una dosis puede variar dependiendo del efecto deseado y de la cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica sólida. Pueden ingerirse líquidos claros con cada dosis.

Una composición purgante para el colon de la invención puede formar parte de un kit. En una forma de realización de la invención, el kit comprende además materiales para ayudar en la administración de la composición, por ejemplo un vaso. En otra forma de realización de la invención, el kit comprende además composiciones que ayudan con el efecto laxante o la purga completa. Las composiciones adicionales que pueden incluirse en un kit con las composiciones purgantes para el colon de la invención incluyen, pero no se limitan a, al menos un purgante no osmótico, purgante osmótico y/o laxante formador de masa. En una forma de realización de la invención, el kit comprende una composición purgante para el colon de la invención y una composición que contiene bisacodilo.

En la invención, la composición purgante se administra por vía oral. En una forma de realización adicional de la invención, la composición purgante se administra a través de un tubo, por ejemplo un tubo de alimentación o tubo nasogástrico.

Las formulaciones purgantes para el colon de la invención pueden fabricarse de varias maneras. En una forma de realización de la invención, las formulaciones pueden producirse usando un proceso de compresión directa o fusión en caliente. En una forma de realización adicional de la invención, un proceso para producir una formulación purgante para el colon comprende mezclar los componentes, calentar la mezcla hasta el punto de fusión del polietilenglicol y comprimir la mezcla para formar comprimidos. En el proceso de fusión en caliente, por ejemplo, los ingredientes pueden mezclarse en una mezcladora de alta cizalladura equipada con un recipiente con camisas para mezclar. La mezcla puede calentarse hasta el punto de fusión de PEG durante el mezclado y el enfriamiento cuando



se alcanza el punto final. La mezcla puede enfriarse durante la noche, molerse, lubricarse y comprimirse para formar comprimidos. Un experto habitual en la técnica reconocerá procedimientos para variar el proceso de fabricación para optimizar la forma farmacéutica o aumentar la cantidad de producto para una fabricación a gran escala.

## 5 C. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Preparación y uso de formulaciones purgantes para el colon que contienen un aglutinante insoluble

10 Se produjeron dos formulaciones purgantes para el colon que comprendían los componentes expuestos en la tabla 2, mediante molido y mezclado, seguidos de una compresión directa.

15 Tabla 2: Composiciones purgantes para el colon de la técnica anterior que contienen un aglutinante insoluble

Ingrediente	Función	Diacol <sup>®</sup> Cantidad % (en peso)	Visicol <sup>®</sup> Cantidad % (en peso)
Fosfato de sodio, monobásico activo	Ingrediente activo	55,10	62,44
Fosfato de sodio, dibásico activo	Ingrediente activo	19,90	22,55
Celulosa microcristalina	Aglutinante	23,00	13,00
Dióxido de silicio coloidal	Diluyente	0,50	0,50
Estearato de magnesio	Lubricante	1,50	1,50
Total		100	100

20 El peso objetivo de cada comprimido de Diacol<sup>®</sup> (InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) fue de 2000,0 mg, lo que se consiguió de manera consistente mediante el proceso de fabricación. El peso objetivo de cada comprimido de Visicol<sup>®</sup> (InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) fue de 1764,8,0 mg, lo que se consiguió de manera consistente mediante el proceso de fabricación. Las pruebas físicas de ambas formulaciones revelaron que los comprimidos mostraban una concentración, dureza y tiempo de desintegración apropiados.

25 Se administraron comprimidos de Visicol<sup>®</sup> a seres humanos en dos dosis de veinte comprimidos. Se administró una dosis la noche antes del procedimiento de colonoscopia y se administró la segunda dosis por la mañana, de 3 a 5 horas antes del procedimiento. La colonoscopia reveló la presencia del aglutinante, MCC, en el colon de los pacientes. Como se muestra en la figura 1, la MCC deja una sustancia pulverulenta blanca en el colon después de su uso para la preparación del intestino, lo que afecta significativamente a la visualización del colon.

30 Ejemplo 2: Preparación de una formulación purgante para el colon que contiene un aglutinante soluble, no fermentable

Se produjo una formulación purgante para el colon que comprendía los componentes expuestos en la tabla 3, usando un proceso de fusión en caliente a través de granulación de alta cizalladura seguido de molido, lubricación y compresión.

35 Tabla 3: Composición purgante para el colon que contiene un aglutinante soluble, no fermentable

Ingrediente	Función	Cantidad % (en peso)	Cantidad/Forma farmacéutica (mg)	Cantidad/Lote (kg)
Fosfato de sodio, monobásico activo	Ingrediente activo	65,75	1102,0	295,9
Fosfato de sodio, dibásico activo	Ingrediente activo	23,75	398,0	106,9
PEG-8000	Aglutinante	10,00	167,6	45,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50	8,4	2,26
Total		100	1676,0	450,06

40 Específicamente, se hizo pasar fosfato de sodio monobásico monohidratado (295,9 kg) a través de un tamiz equipado con una rejilla de acero inoxidable de 2 mm (malla 10). Se hizo pasar fosfato de sodio dibásico anhidro (106,9 kg) y polietilenglicol 8000 (45,0 kg) cada uno a través de un tamiz equipado con una rejilla de acero inoxidable de 0,841 mm (malla 20). Se cargó el fosfato de sodio monobásico monohidratado, el fosfato de sodio dibásico anhidro y el polietilenglicol 8000 tamizados en una tolva de 250 l y se mezclaron durante 23 minutos  $\pm$  60 segundos a 12 rpm en una mezcladora de tolva. A continuación se transfirió la mezcla a contenedores dobles de forrado múltiple adecuados y se molió a través de un molino de conos, equipado con una rejilla de acero inoxidable,

a una velocidad de impulsor de 1400-1500 rpm. A continuación se transfirió la mezcla molida de vuelta a la mezcladora de tolva y se mezcló adicionalmente durante 45 minutos ± 60 segundos a 12 rpm.

Tras finalizar el mezclado, se descargaron los materiales en contenedores dobles de forrado múltiple y se dividieron en tres secciones. Se ajustó la temperatura de la camisa inferior en un mezclador a 59°C, se encendió la camisa superior y el agua de calentamiento empezó a circular a través del recipiente con camisas para mezclar. Cuando la temperatura de la camisa inferior alcanzó los 59°C-60°C, se cargó la primera sección de materiales mezclados en el recipiente de mezclado del mezclador y se ajustó la velocidad de impulsor a 30 rpm (con la granuladora sin funcionar). A continuación se ajustó la temperatura de la camisa inferior a 66°C y la velocidad de impulsor a 50 rpm. Cuando la temperatura del producto alcanzó los 40°C-41°C, se aumentó la velocidad de impulsor a 100 rpm. Cuando la temperatura del producto alcanzó los 52°C, se ajustó la granuladora a la velocidad 1 (lento) y se ajustó la temperatura de la camisa inferior a 58°C. Cuando la temperatura del producto alcanzó los 54°C-55°C, se detuvo el proceso de granulación. Se redujo la temperatura de la camisa inferior a 20°C, se apagó la camisa superior y se disminuyó la velocidad de impulsor a 10 rpm. Se enfrió la mezcla hasta que la temperatura del producto alcanzó los 52°C. A continuación se descargó la granulación en contenedores dobles de forrado múltiple y se almacenó en un contenedor cerrado a temperatura ambiente durante la noche. Se repitió el proceso detallado anteriormente para las secciones divididas dos y tres de los materiales mezclados.

Al día siguiente, se comprobó la temperatura de la granulación para garantizar que era inferior a 30°C. A continuación se molió la granulación a través del molino de conos, equipado con una rejilla de acero inoxidable, a una velocidad de impulsor de 1400-1500 rpm. Se cargó la granulación molida en una tolva de 1200 l y se mezcló durante 23 minutos ± 30 segundos a 12 rpm en una mezcladora de tolva. Se hizo pasar estearato de magnesio (2,26 kg) a través de un tamiz manual de acero inoxidable de 0,595 mm (malla 30) y a continuación se añadió a la granulación molida en la tolva de 1200 l. Se mezcló el estearato de magnesio con la granulación molida durante 10 minutos ± 30 segundos a 12 rpm en la mezcladora de tolva. A continuación se comprimió la mezcla para formar comprimidos usando una prensa de comprimidos y se desempolvó usando un desempolvador de comprimidos.

El peso objetivo de cada comprimido fue de 1676,0 mg, lo que se consiguió de manera consistente mediante el proceso de fabricación. Las pruebas físicas del comprimido revelaron que la formulación de comprimidos mostraba una concentración, dureza y tiempo de desintegración apropiados. De manera sorprendente, el comprimido de INKP-102 pudo formularse con éxito como un comprimido más pequeño que las composiciones de la técnica anterior, Diacol® y Visicol®, aunque se usó la misma cantidad de principio activo (1102 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado y 398 mg de fosfato de sodio dibásico anhidro) en cada una de las tres composiciones (tabla 4). Este resultado sorprendente es muy beneficioso puesto que la formulación mejorada es más tolerable para los pacientes, permitiendo que administren más fácilmente los principios activos. Además, se disminuye el tiempo de desintegración del comprimido de INKP-102, dando como resultado una respuesta más rápida a la composición purgante para el colon. Adicionalmente, esta disminución en el tiempo de desintegración no puede explicarse meramente por el tamaño reducido del comprimido, puesto que hay una disminución más marcada en el tiempo de desintegración en comparación con el tamaño del comprimido. Esta respuesta más rápida sería especialmente beneficiosa ya se administre a un paciente la composición de la invención para tratar el estreñimiento o para purgar completamente el colon.

Tabla 4: Composición purgante para el colon que contiene un aglutinante soluble, no fermentable

	Diacol®	Visicol®	INKP-102
Cantidad de aglutinante	23%	13%	10%
Aglutinante	MCC	MCC	PEG
Dimensiones del comprimido	0,950 x 0,406 pulgadas, <sup>1)</sup> espesor: 6,72 mm	0,850 x 0,352 pulgadas, <sup>2)</sup> espesor: 7,12 mm	0,750 x 0,40 pulgadas, <sup>3)</sup> espesor: 6,86 mm
Propiedades del comprimido	grande; _seco_, y difícil de tragar	grande; _seco_, y difícil de tragar	más pequeño, como cera y fácil de tragar
Peso (mg)	2000,0	1764,8	1676,0
Tiempo de desintegración	aprox. 31 minutos	aprox. 25 minutos	aprox. 11 minutos

<sup>1)</sup> 24,13 x 10,31 mm, <sup>2)</sup> 21,59 x 8,94 mm, <sup>3)</sup> 19,05 x 10,16 mm

Ejemplo 3: Preparación de una formulación purgante para el colon que contiene un aglutinante soluble, no fermentable

Se produjo una formulación purgante para el colon, que comprendía los componentes expuestos en la tabla 5, usando un proceso de fusión en caliente a través de granulación de alta cizalladura seguido de molido, lubricación y compresión.

Tabla 5: Composición purgante para el colon que contiene un aglutinante soluble, no fermentable

Ingrediente	Función	Cantidad % (en peso)
Fosfato de sodio, monobásico activo	Ingrediente activo	65,73%
Fosfato de sodio, dibásico activo	Ingrediente activo	23,74%
Bisacodilo	Ingrediente activo	0,03%
PEG-8000	Aglutinante	10,00
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50
Total		100

5 Las pruebas físicas de la formulación de comprimidos incluyen variación de peso, concentración, dureza y tiempo de desintegración. Se espera que un comprimido formulado según los parámetros anteriores tenga propiedades físicas apropiadas.

#### Ejemplo 4: Composición purgante para el colon para purgar el colon

10 A un paciente que va a someterse a un procedimiento quirúrgico o diagnóstico que implica el colon se le administran 40 comprimidos de una composición purgante para el colon, tal como la composición descrita en el ejemplo 2 o 3. La noche antes del procedimiento quirúrgico o diagnóstico se toman 3 comprimidos con al menos 237 ml (8 onzas) de líquidos claros cada 15 minutos (la última dosis será de 2 comprimidos) para un total de 20 comprimidos. Opcionalmente, el día del procedimiento de la colonoscopia (empezando de 3 a 5 horas antes del procedimiento), se toman 3 comprimidos con al menos 237 ml (8 onzas) de líquidos claros cada 15 minutos (la última dosis será de 2 comprimidos) para un total de 20 comprimidos. Se espera que los resultados de tal tratamiento proporcionen un intestino limpiado de manera adecuada, que presente poco o ningún residuo que afecte a la inspección visual del colon y sea tolerable para el paciente con respecto a su perfil de sabor agradable y de efectos secundarios.

20 Ejemplo 5: Composición purgante para el colon que contiene un purgante osmótico y uno no osmótico para purgar el colon

También puede administrarse una formulación purgante para el colon de la invención en una sola aplicación o dosis. A un paciente que se someterá a un procedimiento quirúrgico o diagnóstico que implica el colon se le administran 20 comprimidos de una composición purgante para el colon, tal como la composición descrita en el ejemplo 3. La noche antes del procedimiento quirúrgico o diagnóstico se toman 3 comprimidos con al menos 237 ml (8 onzas) de líquidos claros cada 15 minutos (la última dosis será de 2 comprimidos) para un total de 20 comprimidos. Se espera que los resultados de tal tratamiento proporcionen un intestino limpiado de manera adecuada, que presente poco o ningún residuo que afecte a la inspección visual del colon y sea tolerable para el paciente con respecto a su perfil de sabor agradable y de efectos secundarios. Además, se espera que no sea necesaria una dosis por la mañana para obtener una limpieza de calidad del intestino.

#### Ejemplo 6: Composición purgante para el colon para tratar el estreñimiento

35 Se trata a un paciente con estreñimiento con una composición purgante para el colon, tal como la composición descrita en el ejemplo 2 o 3. La composición se administra en una dosis diaria total de 3 a 18 g, que se da por un periodo de hasta 30 minutos. La dosis puede repetirse diariamente. Se espera que los resultados de tal tratamiento faciliten el paso de las heces y favorezcan la eliminación, por aflojamiento o ablandamiento de las heces y/o favoreciendo el movimiento peristáltico debido a un aumento en la cantidad de agua en el colon. Es beneficioso poder usar la misma composición de función doble para una purga completa y un efecto laxante.

#### Ejemplo 7: Eficacia para la limpieza del colon de INKP-102

45 El objetivo principal de este estudio fue comparar, mediante visualización directa, la eficacia para la limpieza del colon de una composición de una forma de realización de la invención (véase la tabla 3; a continuación en el presente documento "INKP-102") frente a los comprimidos de Visicol<sup>®</sup> comercializados (véase la tabla 2; InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) en pacientes sometidos a colonoscopia. Además, se evaluó la seguridad de la composición de INKP-102. Los componentes de INKP-102 (comprimido de 1676 mg) fueron tal como se expone en la tabla 3 anterior. Los comprimidos de Visicol<sup>®</sup> estaban compuestos por la misma cantidad de principio activo que INKP-102 (1102 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado y 398 mg de fosfato de sodio dibásico anhidro). Sin embargo, los ingredientes inertes de los comprimidos de Visicol<sup>®</sup> incluían MCC, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, tal como se expone en la tabla 2 anterior.

#### Tratamientos

55 Los pacientes se asignaron aleatoriamente (aproximadamente 30 pacientes por grupo) a una de las siete ramas de tratamiento (ramas A-G). Cada rama tenía un único régimen de dosificación, tal como se describe en la tabla 6. Los pacientes recibieron o bien comprimidos de Visicol<sup>®</sup> (rama A; dosis de 60 g de fosfato de sodio, como recomienda la

etiqueta) o uno de 6 regímenes de dosificación de INKP-102 (ramas B-G; 42-60 g de fosfato de sodio). Había dos visitas planificadas: una visita exploratoria (visita 0) y la visita de la colonoscopia (visita 1). La visita exploratoria tuvo lugar hasta 14 días antes de la visita 1. Los pacientes se autoadministraron el medicamento de ensayo.

5

Tabla 6: Instrucciones de dosificación para las ramas de tratamiento A-G

Rama de tratamiento	Instrucciones de dosificación
A	40 Comprimidos de Visicol® (60 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos durante 1,5 horas comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 20 comprimidos durante 1,5 horas comenzando de 3 a 5 horas antes de la colonoscopia, tomando 3 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro. (Como recomienda el etiquetado aprobado)
B	40 Comprimidos de INKP-102 (60 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos durante 1,5 horas comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 20 comprimidos durante 1,5 horas comenzando de 3 a 5 horas antes de la colonoscopia, tomando 3 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro.
C	40 Comprimidos de INKP-102 (60 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos durante 1 hora comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 20 comprimidos durante 1 hora comenzando de 3 a 5 horas antes de la colonoscopia, tomando 4 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro.
D	32 Comprimidos de INKP-102 (48 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos durante 1 hora comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 12 comprimidos durante un periodo de media hora comenzando a las 10 p.m. la misma noche, tomando 4 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro. No se toma ningún comprimido el día de la colonoscopia.
E	32 Comprimidos de INKP-102 (48 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos durante 1 hora comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 12 comprimidos durante un periodo de media hora al día siguiente comenzando de 3 a 5 horas antes de la colonoscopia, tomando 4 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro.
F	28 Comprimidos de INKP-102 (42 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos tomados durante 1 hora comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 8 comprimidos tomados durante 15 minutos comenzando a las 9 p.m. la misma noche, tomando 4 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro.
G	28 Comprimidos de INKP-102 (42 g de fosfato de sodio) por boca de la siguiente manera: 20 comprimidos comenzando a las 6 p.m. la noche antes de la colonoscopia y 8 comprimidos al día siguiente comenzando de 3 a 5 horas antes de la colonoscopia, tomando 4 comprimidos cada vez cada 15 minutos con al menos 8 onzas de líquido claro.

8 onzas <sup>^</sup> = 237 ml

Eficacia

10

Doscientos catorce pacientes tomaron al menos una dosis del fármaco sometido a estudio y completaron su colonoscopia. A menos que se indique de otro modo, se evaluó esta población (población de “todos evaluados”) para detectar la eficacia del tratamiento. Los pacientes que completaron al menos el 90% de su régimen de estudio designado, sobre los que no se tenía conocimiento de que hubieran tomado una dosis >2 horas fuera del periodo de tiempo recomendado, y a los cuales se realizó una colonoscopia, se designaron como población “según protocolo” y ascendían a 192.

15

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia para la limpieza del colon de INKP-102 comparado con los comprimidos de Visicol® en pacientes sometidos a colonoscopia. Se evaluó la calidad global de la limpieza del colon basándose en (1) la cantidad de heces (líquidas, semisólidas o sólidas) observadas durante el procedimiento y (2) la cantidad de “contenido en el colon” (incluyendo todo el material líquido, semisólido y sólido en la luz del colon) observado durante el procedimiento en lugar de sólo las “heces.” Los criterios de valoración tanto de “heces” como de “contenido en el colon” se basaron en una evaluación endoscópica usando la siguiente escala de 4 puntos:

20

25

1=Excelente: se ve >90% de la mucosa, contenido en el colon (o heces) mayormente líquido, se necesita una succión mínima para una visualización adecuada.

2=Bueno: se ve >90% de la mucosa, contenido en el colon (o heces) mayormente líquido, se necesita una succión significativa para una visualización adecuada.

30

3=Regular: se ve >90% de la mucosa, mezcla de contenido líquido y semisólido en el colon (o heces), pudo succionarse y/o lavarse.

4=Inadecuado: se ve <90% de la mucosa, mezcla de contenido sólido y semisólido en el colon (o heces), que no pudo succionarse ni lavarse.

5 Mediante el uso de esta escala de 4 puntos, los endoscopistas evaluaron el colon de los pacientes de manera global y también específicamente evaluaron el colon ascendente de los pacientes, donde el residuo de MCC afecta especialmente a la visualización del colon.

10 Las tablas 7a y 7b muestran los resultados de la evaluación endoscópica del “contenido en el colon” de manera global y en el colon ascendente, respectivamente, en la población de “todos evaluados”. La comparación de los tratamientos con Visicol® frente a INKP-102 revelaron que las puntuaciones promedio para el contenido en el colon de manera global eran significativamente mejores con dosis de INKP-102 (ramas B, C y E) que con Visicol® (P<0,05; rama A). De manera similar, la evaluación del contenido en el colon en el colon ascendente reveló que el tratamiento con INKP-102 con las ramas B, C y E dio como resultado puntuaciones promedio para el contenido en el colon significativamente mejores que con el tratamiento con Visicol® (P<0,05; rama A).

15 De manera sorprendente, el tratamiento con la rama E dio como resultado estas puntuaciones promedio para el contenido en el colon significativamente mejores, aunque la cantidad de fosfato de sodio (48 g) era inferior al contenido en fosfato de sodio del Visicol® comercializado (60 g). Además, las ramas de tratamiento D, F y G funcionaron como el Visicol® comercializado (ninguna diferencia estadísticamente significativa), aunque la cantidad de fosfato de sodio (48 g, 42 g y 42 g, respectivamente) era inferior al contenido en fosfato de sodio del Visicol® comercializado (60 g). Este resultado sorprendente es muy beneficioso puesto que la formulación mejorada permite a los pacientes usar una dosis inferior de principios activos para conseguir el mismo resultado. Se espera que ocurra lo mismo para usos de la composición como laxante. Como los regímenes de dosificación de las ramas de tratamiento D y F sólo implican una dosis por la noche, pueden ser más preferibles para los pacientes que no quieren levantarse temprano antes de un procedimiento para completar un régimen de dosificación y más preferibles para los anestesiólogos que necesitan que el paciente no reciba nada por la boca la misma mañana del procedimiento.

20 El análisis de la población “según protocolo” más pequeña proporcionó resultados similares. Adicionalmente, en el grupo según protocolo, la mejora en “el contenido en el colon” de manera global y en el colon ascendente tras el tratamiento con la rama G con INKP-102 frente al tratamiento con Visicol® de rama A alcanzó significado estadístico (P<0,0346). De manera sorprendente, el tratamiento con la rama G dio como resultado estas puntuaciones promedio para el contenido en el colon significativamente mejores, aunque la cantidad de fosfato de sodio (42 g) era inferior al contenido en fosfato de sodio del Visicol® comercializado (60 g).

Tabla 7a: Contenido en el colon de manera global en la población de “todos evaluados”

Parámetro	Visicol®	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=214)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=29)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	4 comprimidos (n=30)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Excelente	14 (48)	24 (75)	22 (76)	18 (60)	26 (79)	15 (47)	22 (76)	141 (66)
Bueno	11 (38)	7 (22)	7 (24)	9 (30)	6 (18)	8 (25)	4 (14)	52 (24)
Regular	4 (14)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	5 (16)	2 (7)	14 (7)
Inadecuado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	4 (13)	1 (3)	7 (3)
Promedio	1,66	1,28	1,24	1,57	1,24	1,94	1,38	1,47
DE	0,72	0,52	0,44	0,86	0,50	1,08	0,78	0,76
valor P*	N/D	0,0472 <sup>†</sup>	0,0322 <sup>†</sup>	0,6422	0,0275 <sup>†</sup>	0,1332	0,1519	N/D

\*Se obtuvieron los valores P usando ANOVA con factor tratamiento usado para comparar los promedios entre los grupos de INKP-102 y Visicol®.

<sup>†</sup>Estadísticamente significativo (al nivel 0,05)

40

Tabla 7b: Contenido en el colon ascendente en la población de “todos evaluados”

Parámetro	Visicol®	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=211)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=28)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=28)	4 comprimidos (n=29)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Excelente	11 (38)	24 (75)	21 (72)	15 (50)	27 (82)	15 (47)	20 (69)	133 (62)
Bueno	12 (41)	7 (22)	7 (24)	5 (17)	6 (18)	7 (22)	6 (21)	50 (23)
Regular	5 (17)	1 (3)	0 (0)	8 (27)	0 (0)	6 (19)	2 (7)	22 (10)
Inadecuado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	1 (3)	6 (3)
Promedio	1,79	1,28	1,25	1,83	1,18	1,97	1,45	1,53
DE	0,74	0,52	0,44	0,97	0,39	1,09	0,78	0,79
valor P*	N/D	0,0097 <sup>†</sup>	0,0078 <sup>†</sup>	0,8325	0,0019 <sup>†</sup>	0,3444	0,0894	N/D

\*Los valores P se obtuvieron usando ANOVA con factor tratamiento usado para comparar los promedios entre los grupos de INKP-102 y Visicol®.

5 †Estadísticamente significativo (al nivel 0,05)

10 Las tablas 8a y 8b muestran los resultados de la evaluación endoscópica de las “heces” de manera global y en el colon ascendente, respectivamente, en la población de “todos evaluados”. Las puntuaciones finales promedio de las “heces” y en el colon ascendente favorecieron de manera general a los grupos con dosis de INKP-102 por encima del Visicol®. Sin embargo, sólo la rama E de INKP-102 mostró una mejora estadísticamente significativa sobre el Visicol®, y sólo en el colon ascendente. Por el contrario, el tratamiento con Visicol® fue estadísticamente superior a la rama F de INKP-102 en las comparaciones de ANOVA de promedios para la puntuación de las “heces” de manera global y las puntuaciones de las heces en el colon ascendente. Estos resultados fueron comparables en los análisis de la población según protocolo.

15 De manera sorprendente, el tratamiento con la rama E dio como resultado una puntuación promedio de las heces significativamente mejor en el colon ascendente (P<0,05) y una puntuación promedio de las heces similar en el colon de manera global (ninguna diferencia estadísticamente significativa), aunque la cantidad de fosfato de sodio (48 g) fue inferior al contenido en fosfato de sodio del Visicol® de rama A (60 g). Además, el tratamiento con las ramas D y G funcionó como el Visicol® comercializado, aunque la cantidad de fosfato de sodio (48 g y 42 g, respectivamente) fue inferior al contenido en fosfato de sodio del Visicol® de rama A (60 g). Este resultado sorprendente es muy beneficioso puesto que la formulación mejorada permite a los pacientes usar una dosis inferior de principios activos para conseguir el mismo resultado. Se espera que ocurra lo mismo para usos de la composición como laxante. Como el régimen de dosificación de la rama D de tratamiento sólo implica una dosis por la noche, puede ser más preferible para los pacientes que no quieren levantarse temprano antes de un procedimiento para completar un régimen de dosificación y más preferible para los anestesiólogos que necesitan que el paciente no reciba nada por la boca la misma mañana del procedimiento.

30 Tabla 8a: Heces de manera global en la población de “todos evaluados”

Parámetro	Visicol®	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=214)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=29)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	4 comprimidos (n=30)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Excelente	20 (69)	28 (88)	24 (83)	19 (63)	29 (88)	16 (50)	24 (83)	160 (75)
Bueno	6 (21)	3 (9)	5 (17)	7 (23)	4 (12)	8 (25)	2 (7)	35 (16)
Regular	3 (10)	1 (3)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	5 (16)	2 (7)	13 (6)
Inadecuado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	3 (9)	1 (3)	6 (3)
Promedio	1,41	1,16	1,17	1,57	1,12	1,84	1,31	1,37
DE	0,68	0,45	0,38	0,90	0,33	1,02	0,76	0,72
valor P*	N/D	0,1473	0,1846	0,3962	0,0975	0,0160 <sup>†</sup>	0,5690	N/D

\*Los valores P se obtuvieron usando ANOVA con factor tratamiento usado para comparar los promedios entre los grupos de INKP-102 y Visicol®.

35 †Estadísticamente significativo (al nivel 0,05)

Tabla 8b: Heces en el colon ascendente en la población de “todos evaluados”

Parámetro	Visicol®	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=214)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=29)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	4 comprimidos (n=30)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Excelente	16 (55)	27 (84)	23 (79)	17 (57)	30 (91)	15 (47)	22 (76)	150 (70)
Bueno	7 (24)	4 (13)	5 (17)	3 (10)	3 (9)	8 (25)	4 (14)	34 (16)
Regular	4 (14)	1 (3)	0 (0)	8 (27)	0 (0)	5 (16)	2 (7)	20 (9)
Inadecuado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	1 (3)	6 (3)
Promedio	1,56	1,19	1,18	1,76	1,09	1,94	1,38	1,44
DE	0,75	0,47	0,39	0,99	0,29	1,08	0,78	0,78
valor P*	N/D	0,0553	0,0572	0,3000	0,0151 <sup>†</sup>	0,0468 <sup>†</sup>	0,3682	N/D

\*Los valores P se obtuvieron usando ANOVA con factor tratamiento usado para comparar los promedios entre los grupos de INKP-102 y Visicol®.

<sup>†</sup>Estadísticamente significativo (al nivel 0,05)

5

10

El análisis de los dos criterios de valoración de eficacia en conjunto muestra que las ramas de tratamiento con INKP-102 se puntuaban en general más altas que la rama de tratamiento con Visicol® en el criterio de valoración de eficacia de “contenido en el colon” frente al criterio de valoración de eficacia de las “heces”. Estos resultados indican que los componentes del colon diferentes a las heces, tales como celulosa microcristalina (MCC), no obstaculizan la visualización del colon tras el tratamiento con INKP-102 en la medida en que el tratamiento con Visicol® obstaculiza la visualización. Al mismo tiempo, INKP-102 puede purgar de manera eficaz el colon de heces de forma líquida, semisólida o sólida.

15

Se analizaron también los criterios de valoración de eficacia del “contenido en el colon” y las “heces” dividiendo la escala de evaluación de 4 puntos en las categorías de “paciente que responde al tratamiento” y “paciente que no responde al tratamiento”. Para cada evaluación, se consideró que un paciente era un “paciente que responde al tratamiento” si la limpieza de colon se puntuaba como “excelente” o “buena” y un “paciente que no responde al tratamiento” si la limpieza de colon se puntuaba como “regular” o “inadecuada”. Las tablas 9a y 9b muestran el número de “pacientes que responden al tratamiento” y “pacientes que no responden al tratamiento” con las diversas ramas de tratamiento usando un criterio de valoración de “contenido en el colon” y “heces”, respectivamente, en la población de “todos evaluados”.

20

Tabla 9a: Tasas de pacientes que responden al tratamiento con limpieza del colon (contenido en el colon) en la población de “todos evaluados”

25

Parámetro	Visicol®	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=214)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=29)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	4 comprimidos (n=30)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pacientes que responden al tratamiento	25 (86)	31 (97)	29 (100)	27 (90)	32 (97)	23 (72)	26 (90)	193 (90)
Pacientes que no responden al tratamiento	4 (14)	1 (3)	0 (0)	3 (10)	1 (3)	9 (28)	3 (10)	21 (10)
valor P	N/D	0,1816	0,1120	0,7065	0,1762	0,2192	>0,9999	N/D

\*Los valores de P se obtuvieron usando un ensayo exacto de Fisher para comparar las tasas de respuesta entre la rama A de tratamiento y las demás ramas de tratamiento (B-G).

30

Tabla 9b: Tasas de pacientes que responden al tratamiento con limpieza del colon (heces) en la población de “todos evaluados”

Parámetro	Visicol <sup>®</sup>	Grupos de tratamiento con INKP-102						Todos los pacientes (n=214)
	40 Comprimidos (60 g)	40 Comprimidos (60 g)		32 Comprimidos (48 g)		28 Comprimidos (42 g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	3 comprimidos fraccionados (n=29)	3 comprimidos fraccionados (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	4 comprimidos (n=30)	4 comprimidos fraccionados (n=33)	4 comprimidos (n=32)	4 comprimidos fraccionados (n=29)	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pacientes que responden al tratamiento	26 (90)	31 (97)	29 (100)	26 (87)	33 (100)	24 (75)	26 (90)	195 (91)
Pacientes que no responden al tratamiento	3(10)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	0 (0)	8 (25)	3 (10)	19 (9)
valor P*	N/D	0,3385	0,2368	>0,9999	0,0966	0,1884	>0,9999	N/D

\*Los valores de P se obtuvieron usando un ensayo exacto de Fisher para comparar las tasas de respuesta entre la rama A de tratamiento y las demás ramas de tratamiento (B-G).

Los resultados indican que las ramas de tratamiento B, C y E tenían tasas de pacientes que responden al tratamiento más altas entre todos los grupos de tratamiento y que tenían tasas de pacientes que no responden al tratamiento más bajas o insignificantes. Estas tasas eran más altas que aquellas con comprimidos de Visicol<sup>®</sup> (rama A), aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas. Además, la rama E (INKP-102; dosis fraccionada de 48 g) mostró una eficacia comparable o mejor en la limpieza del colon cuando se compara con tratamientos con una dosis elevada (dosis de 60 g; ramas A, B y C). Por otro lado, las dosis dadas solamente la noche antes de la colonoscopia del paciente mostraron una eficacia peor que las dosis dadas como “dosis fraccionadas”. El régimen de solo por la noche de dosis inferior (42 g) de la rama F sólo tenía una tasa de pacientes que responden al tratamiento del 72%, que era significativamente menor que las ramas B, C y E (P<0,05; ensayo exacto de Fisher).

### Seguridad

También se evaluó la seguridad de los diversos regímenes de dosificación mediante monitorización de acontecimientos adversos, cambios en las evaluaciones del laboratorio clínico, examen físico y evaluación de constantes vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura y pruebas de hipertensión postural). Ningún paciente experimentó un acontecimiento adverso grave durante el transcurso del estudio. Casi todos los pacientes experimentaron acontecimientos adversos de leves a moderados relacionados con la clasificación del sistema orgánico de trastornos gastrointestinales, independientemente de la dosis o el tratamiento. Tales acontecimientos adversos incluían distensión abdominal, náuseas y dolor abdominal. Sin embargo, como la finalidad del tratamiento era eliminar rápidamente el contenido del intestino, tales acontecimientos eran de esperar.

Se observaron cambios significativos en los parámetros del laboratorio clínico de la visita 0 (exploración) a la visita 1 (colonoscopia) en todos los grupos de pacientes. Específicamente, hubo un aumento significativo (P<0,0001) en los niveles promedio de fósforo inorgánico en todos los grupos de pacientes. Hubo un aumento significativo en los niveles promedio de sodio en 6 de los 7 grupos de pacientes (P<0,02) y una disminución significativa de BUN, potasio, calcio, magnesio y bicarbonato con respecto a la referencia en uno o más grupos de pacientes (P<0,05). Los niveles promedio de cloruro y creatina en todos los pacientes, por otro lado, no cambiaron significativamente con respecto a la referencia tras el tratamiento.

De todos los parámetros clínicos examinados sólo los niveles de fósforo inorgánico mostraron una diferencia significativa tras el tratamiento entre las ramas de tratamiento con INKP-102 y Visicol<sup>®</sup>. Se anticiparon los aumentos con respecto a la referencia en el fósforo inorgánico y ocurrieron con un aumento promedio del 88% sobre los niveles de referencia en todos los pacientes, independientemente de la rama de tratamiento. Estos aumentos en los niveles de fósforo inorgánico eran significativamente superiores entre la rama A (comprimidos de Visicol<sup>®</sup>) que en pacientes en las ramas de tratamiento D, E, F y G (INKP-102; P <0,0170). La forma inorgánica de fosfato en el plasma circulante se excreta casi por completo por los riñones y por tanto algunos pacientes, como aquellos con enfermedad renal, pueden tener dificultades a la hora de excretar una carga elevada de fosfato. Por tanto, el uso de INKP-102 reduce de manera beneficiosa la carga de los riñones durante el tratamiento con fosfato de sodio. Este efecto puede ser atribuible a las dosis reducidas de fosfato de sodio en las ramas D, E, F y G. Sin embargo, tal como se ha descrito en diversos análisis de eficacia anteriormente, INKP-102 limpia de manera más eficaz el colon que una dosis mayor de fosfato de sodio de Visicol<sup>®</sup>, mientras que al mismo tiempo se reduce el aumento de fósforo inorgánico observado normalmente con la administración de Visicol<sup>®</sup>.



5 Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se entenderán como modificados en todos los ejemplos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que pretenden obtenerse mediante la presente invención. Por lo menos, y no como intento por limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se interpretará según el número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación purgante para el colon en una forma farmacéutica sólida para la administración oral que comprende:
- 5 (a) al menos un aglutinante soluble que comprende polietilenglicol; y
- (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de sodio o una sal del mismo, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 7.000 a 9.000 y está presente en una cantidad que se encuentra entre el 7,5% y el 15% en peso de la composición.
- 10 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la sal de fosfato de sodio comprende fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio tribásico.
- 15 3. La formulación según la reivindicación 1, que comprende además un lubricante.
4. La formulación según la reivindicación 3, en la que el lubricante comprende estearato de magnesio.
5. La formulación según la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica sólida comprende un comprimido, cápsula o comprimido oblongo.
- 20 6. La formulación según la reivindicación 1, en la que el polietilenglicol comprende el 10% en peso de la formulación.
- 25 7. Una formulación purgante para el colon para la administración oral que comprende:
- (a) fosfato de sodio monobásico de desde el 45 hasta el 75% en peso;
- (b) fosfato de sodio dibásico de desde el 15 hasta el 30% en peso;
- 30 (c) polietilenglicol 8.000 de desde el 5 hasta el 20% en peso como aglutinante; y
- (d) estearato de magnesio de desde el 0,10 hasta el 1,50% en peso.
- 35 8. Una formulación purgante para el colon para la administración oral que comprende:
- (a) fosfato de sodio dibásico de desde el 15 hasta el 95% en peso;
- 40 (b) polietilenglicol 8.000 de desde el 5 hasta el 20% en peso como aglutinante; y
- (c) estearato de magnesio de desde el 0,10 hasta el 1,50% en peso.
- 45 9. Un kit que comprende una formulación purgante para el colon para la administración oral que comprende:
- (a) al menos un aglutinante soluble que comprende polietilenglicol; y
- (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de sodio o una sal del mismo, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 7.000 a 9.000 y está presente en una cantidad que se encuentra entre el 7,5% y el 15% en peso de la composición.
- 50 10. Uso de la formulación purgante para el colon según la reivindicación 1 para la fabricación de una preparación farmacéutica para purgar el colon de un paciente.
- 55 11. El uso según la reivindicación 10, en el que la purga del colon da como resultado una purga parcial con fines laxantes.
12. El uso según la reivindicación 10, en el que la purga del colon da como resultado una purga completa con fines quirúrgicos o diagnósticos.
- 60 13. Uso de la formulación purgante para el colon según la reivindicación 1 para la preparación de una preparación farmacéutica para tratar a un paciente con, o susceptible a, un trastorno gastrointestinal.
- 65 14. El uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno gastrointestinal es estreñimiento.

15. Uso de la formulación purgante para el colon según la reivindicación 1 para la preparación de una preparación farmacéutica para tratar a un paciente que padece, o es susceptible a, estreñimiento debido a la administración de un medicamento que provoca estreñimiento como efecto secundario en algunos pacientes.
- 5 16. El uso según la reivindicación 15, en el que el medicamento se selecciona de antiácidos que contienen aluminio; antidepresivos; bloqueadores de canales de calcio; suplementos de calcio; medicamentos quimioterápicos; medicamentos para el resfriado; antihistamínicos; diuréticos; suplementos de hierro; medicamentos para la enfermedad de Parkinson; agentes para la reducción de los lípidos; medicamentos para el dolor; opiáceos; codeína; y tranquilizantes.
- 10 17. Uso de la formulación purgante para el colon según la reivindicación 1 para la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar a un paciente que padece, o es susceptible a, estreñimiento, en el que el estreñimiento se debe a al menos uno de viajar; cambios en la rutina diaria; falta de ejercicio; inmovilidad causada por lesión, enfermedad o envejecimiento; deshidratación; síndrome de colon irritable; embarazo; diabetes; hipotiroidismo; hipercalcemia; cáncer del colon o recto; prolapso uterino; prolapso de la cúpula vaginal; prolapso rectal; cicatrices por cirugía; lesión del colon o recto; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; accidente cerebrovascular; hemorroides o fisuras anales; movimientos intestinales retardados; ansiedad; depresión; trastornos de la alimentación; y trastornos obsesivos compulsivos.
- 15 18. El uso según las reivindicaciones 10, 13, 15 o 17, en el que al paciente se le administra la formulación purgante para el colon en al menos una aplicación.
- 20 19. El uso según las reivindicaciones 10, 13, 15 o 17, en el que la administración se produce por vía oral, a través de un tubo de alimentación o a través de un tubo nasogástrico.
- 25 20. Un proceso para producir la formulación purgante para el colon según la reivindicación 1, que comprende mezclar los componentes, calentar la mezcla hasta el punto de fusión del polietilenglicol y comprimir la mezcla para formar comprimidos.
- 30 21. El uso según la reivindicación 13, en el que la formulación comprende una dosis diaria total de 6 g de fosfato de sodio o una dosis diaria total de 12 g de fosfato de sodio que produce una catarsis leve.
- 35 22. El uso según la reivindicación 13, en el que el purgante comprende citrato de magnesio, cloruro de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de sodio, aceite mineral, aloe, bisacodilo, picosulfato de sodio, casantranol, cáscara, aceite de ricino, dantrón, ácido dehidrocólico, fenoltaleína, senósidos, docusato, betanecol, colchicinas, misoprostol, cisaprida, norcisaprida, parafina, rhein, tegaserod y un laxante estimulante.
- 40 23. La formulación según la reivindicación 1, en la que una dosis de la formulación comprende aproximadamente 42-60 gramos de fosfato de sodio.

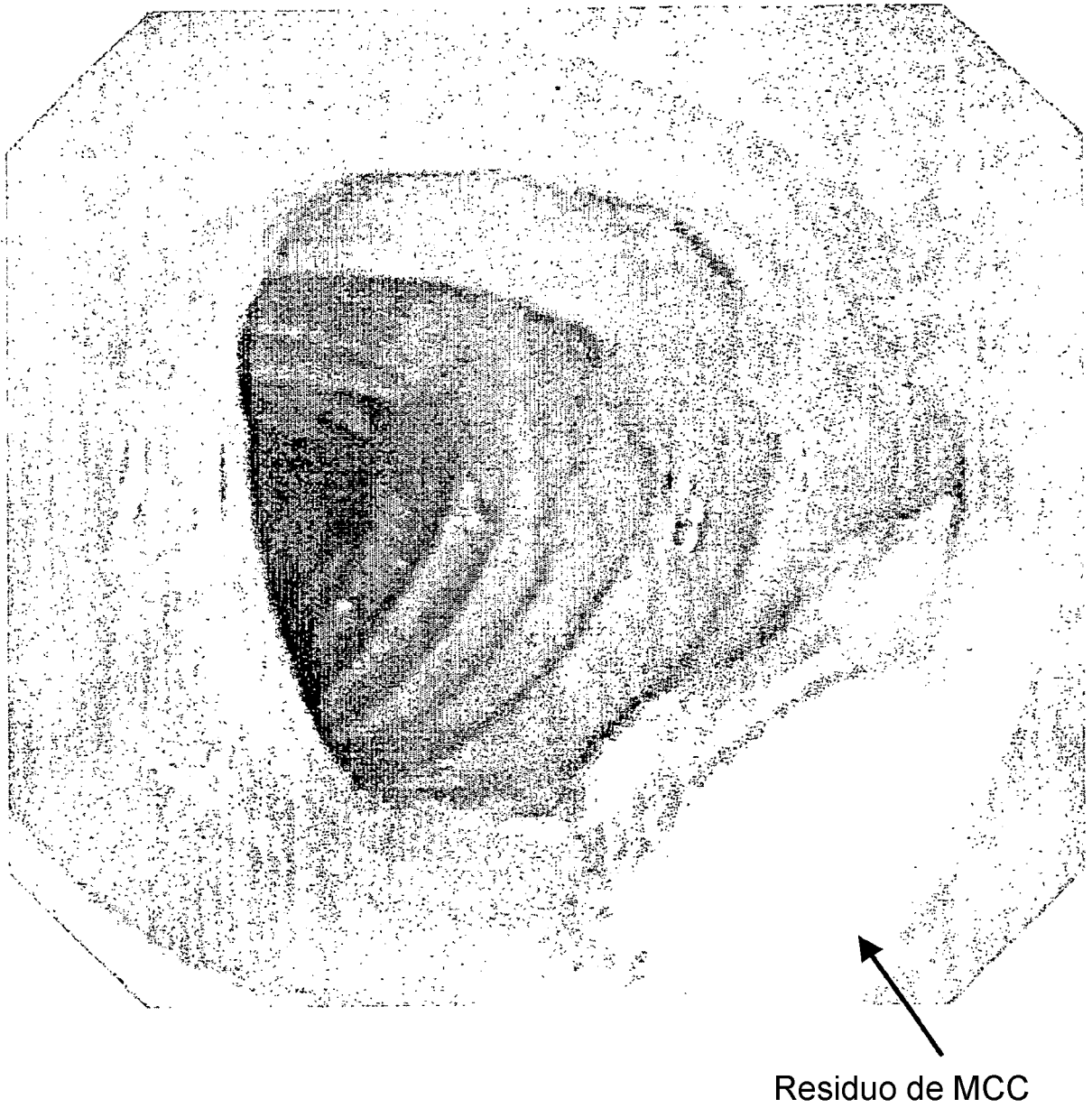


Figura 1

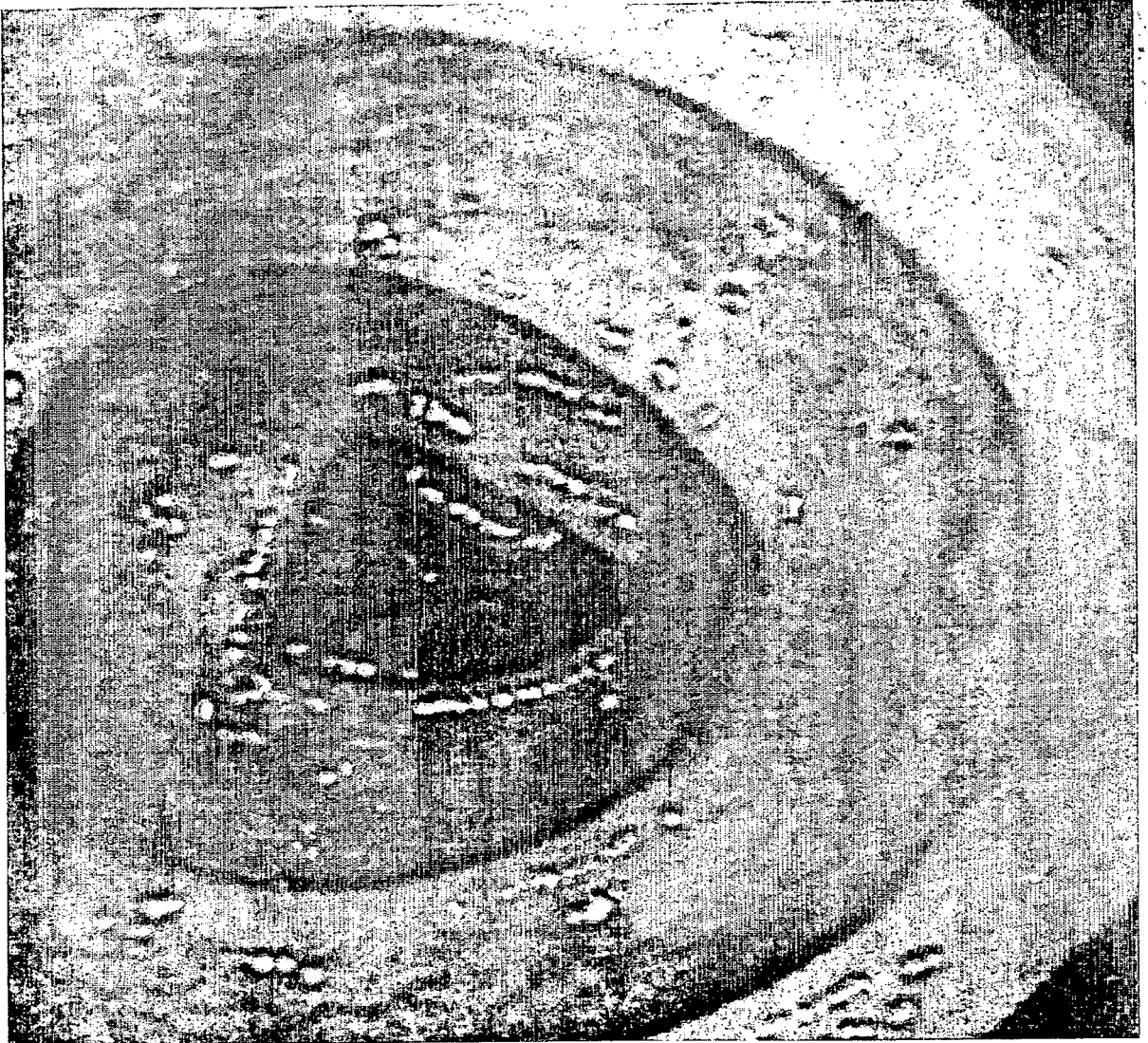


Figura 2