

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 490**

51 Int. Cl.:

A61K 31/095 (2006.01)

A61B 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2012 PCT/US2012/033769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12142572**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2012 E 12770690 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2696690**

54 Título: **Sales de sulfato como potenciador del tiempo de tránsito**

30 Prioridad:

15.04.2011 US 201161475938 P

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

02.02.2018

73 Titular/es:

**BRAINTREE LABORATORIES, INC. (100.0%)
60 Columbian Street West Box 850929
Braintree MA 02185-0929, US**

72 Inventor/es:

**PELHAM, RUSSELL, W.;
GAT, DANIEL y
ROSENTHAL, SHIRRIE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 652 490 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

Sales de sulfato como potenciador del tiempo de tránsito

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N.º de Ser. 61/475.938, titulada "Sales de sulfato como potenciador del tiempo de tránsito", que se presentó el 15 de abril de 2011.

10

Campo de la invención

La presente divulgación se encuentra en el campo de la medicina y, de forma más concreta, se refiere a la endoscopia y colonoscopia del intestino.

15

Antecedentes

La enfermedad gastrointestinal (GI) de los intestinos presenta muchas formas. Por ejemplo, los cánceres GI, tales como el cáncer colorrectal y los cánceres del intestino delgado, son una causal importante de morbilidad en el mundo occidental. Los pólipos y las hemorragias del intestino delgado y el colon están entre los signos patognomónicos de estos cánceres GI. La hemorragia del intestino delgado o el colon también puede estar provocada por la enfermedad de Crohn, úlceras, lesión del intestino delgado inducida por fármacos y tumores benignos.

20

A menudo es difícil diagnosticar cuál de estos trastornos es la causa de los síntomas GI, tales como el dolor o la hemorragia. Además de los trastornos descritos anteriormente, del 30 % al 40 % de las hemorragias del intestino delgado se deben a vasos sanguíneos anómalos que se encuentran dentro de la pared intestinal. Estas malformaciones arteriovenosas (las MAV) están asociadas con varios trastornos graves no relacionados con el intestino, incluyendo la enfermedad renal crónica y la valvulopatía. Por lo tanto, dado que la hemorragia del tracto GI puede ser indicativa de un trastorno con peligro para la vida, debería abordarse su diagnóstico veloz y preciso.

25

30

La endoscopia capsular se ha convertido en una herramienta de primera línea para evaluar estos trastornos GI y detectar las MAV, en especial cuando la endoscopia y la enteroscopia tradicionales no lo hacen. La endoscopia capsular implica el uso de un endoscopio capsular del tamaño de una píldora grande (un "endoscopio capsular") que contiene una fuerte fuente de luz, un emisor, una antena y una cámara, todos accionados con una batería. Una vez tragado se mueve a través del esófago, el estómago y el intestino delgado a través de peristaltismo y/o propulsión mecánica mientras transmite a un receptor múltiples imágenes por segundo del paciente. Después, la cápsula se elimina a través del colon. Al cabo de aproximadamente cinco a ocho horas tras la ingestión, el paciente devuelve el receptor al médico, quien descarga la información en un ordenador y revisa las imágenes de video y otros datos en detalle, buscando un trastorno o anomalías, por ejemplo, los que son la fuente de dolor o hemorragia.

35

40

En algunos casos, el endoscopio capsular no visualiza el intestino delgado o el colon completo, ya sea debido a que se ha atascado el intestino delgado o debido a que la batería se ha agotado antes de terminar de su viaje a través del tracto GI. En otros casos es conveniente acelerar el tránsito del endoscopio capsular de forma que proporcione información diagnóstica de forma rápida de lo que esperaría en otras circunstancias. Tener un medio para controlar y acelerar el tránsito, y la humectación del tracto intestinal sería, por lo tanto, ventajoso. Por consiguiente, la capacidad de controlar y aumentar los movimientos propulsores del intestino debería potenciar los resultados obtenidos de la endoscopia capsular.

45

Antes de iniciar la endoscopia capsular es importante que el tracto GI del paciente esté preparado para el procedimiento. Esto incluye limpiar el intestino delgado de quimo y de líquidos digestivos, y el intestino grueso de heces, y llenarlos de una solución que ayude al endoscopio capsular a viajar rápida y fácilmente a través del intestino delgado y del colon antes de que se agote la batería del endoscopio, sin obstruir la transmisión de las imágenes, proporcionando aún una alta resolución visual.

50

55

Para preparar a los pacientes para la endoscopia capsular se han utilizado diversas soluciones que contienen fosfato de sodio (NaP) (véase, por ejemplo, Spada *et al.* (2011) *J. Clin. Gastroenterol.*, Feb: 45(2):119-24). Xu Wei-Wei Jiang Ning Fan A Macro Lubbing, "OMOM Capsule Endoscopy Nursing - Research Papers Center", *Clinical Medicine Papers*, 23 de septiembre de 2009, páginas 1-5, se refieren a la endoscopia capsular y mencionan que, para la preparación del intestino, el día antes de tragar la cápsula los pacientes reciben una solución de sulfato de magnesio al 50 % para purgar el tracto gastrointestinal. Wi *et al.* (2009) "Bowel Preparation for Capsule Endoscopy: a Prospective Randomized Multicenter Study.", *Gut and Liver* 3(3): 180-185, es una revisión sobre la endoscopia capsular en la que se analizan distintos métodos de preparación del intestino.

60

Sin embargo, se necesitan soluciones mejoradas para preparar a los pacientes para la endoscopia capsular que proporcionen una limpieza excelente, un vaciado rápido del estómago y un tránsito rápido del intestino delgado, de

65

forma que se visualicen el tracto gastrointestinal completo, incluyendo el intestino delgado y el colon.

Sumario

5 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de una solución oral de sulfato para preparar el tracto gastrointestinal de un paciente para examinar el interior del tracto gastrointestinal del paciente a través de endoscopia capsular, en el que la solución oral de sulfato debe administrarse al paciente en una cantidad eficaz para purgar los contenidos del tracto gastrointestinal del paciente y para limpiar el tracto gastrointestinal, y en el que la solución oral de sulfato es un potenciador de la velocidad de tránsito, comprende sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, comprende aproximadamente 0,0096 g/ml a aproximadamente 0,50 g/ml de sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica, y no contiene una sal de fosfato. Además, la invención proporciona el uso de una solución oral de sulfato para preparar el tracto gastrointestinal del paciente para determinar la fuente, tipo, emplazamiento y causa de una patología gastrointestinal del paciente, en la que la solución oral de sulfato debe administrarse al paciente que experimenta la patología para preparar el tracto gastrointestinal del paciente para la colonoscopia capsular, en la que la solución oral de sulfato debe administrarse en una cantidad eficaz para purgar el tracto gastrointestinal y para limpiar el tracto gastrointestinal, y en la que la solución comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio, comprende aproximadamente 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato en forma de un sal de sulfato inorgánica, y no contiene una sal de fosfato. Además, se divulga un procedimiento de preparación del intestino para una endoscopia capsular para el examen del tracto gastrointestinal. El procedimiento proporciona la purga y una limpieza excelente, un vaciado rápido del estómago y un tránsito del intestino delgado (ID) rápido. También se divulga un método mejorado para examinar el interior del intestino delgado y el colon mediante endoscopia capsular. Además, se divulga un método de identificación de la fuente de una patología GI utilizando una composición oral de sulfato que potencia los procedimientos endoscópicos para el tracto GI, incluyendo la reducción del tiempo de tránsito del endoscopio capsular, y que purga y limpia el intestino.

De forma más concreta, se divulga un método para examinar el interior del tracto gastrointestinal del paciente a través de endoscopia capsular. El método comprende: administrar al paciente una composición oral de sulfato en una cantidad eficaz para purgar los contenidos del tracto gastrointestinal del paciente y para limpiar el tracto gastrointestinal, siendo la composición oral de sulfato un potenciador de la velocidad de tránsito y comprendiendo un sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no conteniendo una sal de sulfato; administrar al paciente un endoscopio capsular activado por vía oral; posicionar un receptor para detectar los datos transmitidos desde el endoscopio capsular activado a medida que pasa a través del interior del tracto gastrointestinal del paciente y analizar los datos detectados por el receptor antes y/o tras haberse expulsado del colon del paciente el endoscopio capsular administrado.

La composición oral de sulfato es una solución. En determinadas realizaciones, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato. En una realización particular, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,028 g/ml de sulfato.

La solución comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio. En realizaciones específicas, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,0095 g/ml a aproximadamente 0,038 g/ml de sodio, aproximadamente 0,002 g/ml a aproximadamente 0,009 g/ml de potasio, aproximadamente 0,0005 g/ml a aproximadamente 0,05 g/ml de magnesio, y aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 0,1 g/ml de sulfato. En una realización particular, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,022 g/ml de sodio, aproximadamente 0,005 g/ml de potasio, aproximadamente 0,001 g/ml de magnesio y aproximadamente 0,07 g/ml de sulfato.

En algunas realizaciones, deben administrarse aproximadamente 15 ml a 1000 ml de la solución oral de sulfato. En determinadas realizaciones, se administran aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, 25 ml, 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 300 ml, 350 ml, 400 ml, 450 ml, 500 ml, 550 ml, 600 ml, 650 ml, 700 ml, 750 ml, 800 ml, 850 ml, 900 ml, 950 ml o 1000 ml de solución de sulfato. En algunas realizaciones deben administrarse 15 ml de la solución oral de sulfato.

La solución oral de sulfato debe administrarse antes, con o tras la administración del endoscopio capsular. En algunas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse antes y con la administración del endoscopio capsular. En otra realización, la solución oral de sulfato debe administrarse antes y después de la administración del endoscopio capsular. En otra realización más, la solución oral de sulfato debe administrarse antes, durante y después de la administración del endoscopio capsular. En algunas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse más de una vez antes o después de la administración del endoscopio capsular. En determinadas realizaciones antes o después de la administración de la solución oral de sulfato y del endoscopio capsular debe ingerirse un laxante osmótico o un laxante estimulante. En algunas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse con, antes y/o después del endoscopio capsular. En algunas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse más de una vez antes, durante y/o después de la administración del endoscopio capsular.

65

En algunas realizaciones el receptor se coloca próximo al paciente. En otras realizaciones el receptor se coloca sobre o debajo del paciente.

5 En algunas realizaciones, la patología gastrointestinal es una hemorragia, úlcera, pólipo, lesión, lesión precancerosa, cáncer, diverticulitis o trastornos inflamatorios, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis o colitis ulcerosa.

10 En otro aspecto, se divulga un método para determinar el tipo, emplazamiento y causa de la patología gastrointestinal en un paciente. Este método comprende: administrar al paciente que experimenta la patología una composición oral de sulfato para preparar el tracto gastrointestinal del paciente para la colonoscopia capsular, purgando la composición oral de sulfato el tracto gastrointestinal del paciente de contenidos, y limpiar el tracto gastrointestinal, comprendiendo la composición sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no conteniendo una sal de fosfato; administrar por vía oral un endoscopio capsular activado al paciente; posicionar un receptor para detectar y almacenar datos fotográficos y otros datos transmitidos desde el endoscopio capsular a medida que pasa a través del tracto gastrointestinal del paciente, y analizar los datos detectados por el receptor antes y/o después de que se ha expulsado del colon del paciente el endoscopio capsular administrado, indicando los datos el tipo, fuente y causa de la patología.

20 La composición oral de sulfato es una solución, tal como una que comprende aproximadamente 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato. En una realización, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,028 g/ml de sulfato. La solución comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio. En realizaciones particulares, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,0095 g/ml a aproximadamente 0,38 g/ml de sodio, aproximadamente 0,002 g/ml a aproximadamente 0,009 g/ml de potasio, aproximadamente 0,0005 g/ml a aproximadamente 0,05 g/ml de magnesio y aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 0,1 g/ml de sulfato. En una determinada realización, la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,022 g/ml de sodio, aproximadamente 0,005 g/ml de potasio, aproximadamente 0,001 g/ml de magnesio y aproximadamente 0,07 g/ml de sulfato.

30 En algunas realizaciones, deben administrarse aproximadamente 15 ml a 1000 ml de la solución oral de sulfato. En determinadas realizaciones, se administran aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, 25 ml, 30 ml, 35 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 70 ml, 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml, 300 ml, 350 ml, 400 ml, 450 ml, 500 ml, 550 ml, 600 ml, 650 ml, 700 ml, 750 ml, 800 ml, 850 ml, 900 ml, 950 ml o 1000 ml de la solución oral de sulfato.

35 En algunas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse con, antes y/o después del endoscopio capsular. En determinadas realizaciones, la solución oral de sulfato debe administrarse más de una vez antes, durante y/o después de la administración del endoscopio capsular.

40 El método descrito comprende adicionalmente administrar un laxante osmótico y/o un laxante estimulante antes, durante o después de la administración de la composición oral de sulfato y del endoscopio capsular.

En algunas realizaciones, el receptor se coloca próximo al paciente. En determinadas realizaciones, el receptor se coloca sobre o debajo del paciente, tal como cuando el paciente está reclinado.

45 En algunas realizaciones, la patología gastrointestinal identificada mediante el método divulgado es una hemorragia, úlcera, pólipo, lesión, lesión precancerosa, cáncer, diverticulitis o trastornos inflamatorios, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis o colitis ulcerosa.

Descripción

50 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La bibliografía de patente y científica a la que se hace referencia en el presente documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la materia.

Definiciones

55 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado como entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la invención.

60 Los artículos "un" y "una" se utilizan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "o" se utiliza en el presente documento para significar, y se usa de forma indistinta con, el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

65 El término "aproximadamente" se utiliza en el presente documento para significar un valor - o + el 20 % de un dado valor numérico. Por lo tanto, aproximadamente el 60 % significa un valor de entre el 60 % - 20 % de 60 y 60 % +

20 % de 60 (es decir, entre el 48 % y el 72 %).

El término “composición” se refiere a un material o producto farmacéutico que contiene sulfato que puede estar en forma de una solución, suspensión, comprimido, cápsula o polvo.

5 La frase “cantidad eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de uno o más agentes, materiales o composiciones que comprenden uno o más agentes de acuerdo con la presente divulgación, que es eficaz para producir algunos efectos deseados en un animal. Se reconoce que cuando un agente se utiliza para conseguir un efecto terapéutico, la dosis real que comprende la “cantidad eficaz” variará dependiendo de varias condiciones incluyendo, pero sin limitación, la forma física de la composición que se administra (tal como una solución o comprimido), la afección particular que se trata, la gravedad de la enfermedad, el tamaño y la salud del paciente, y la vía de administración. Un facultativo experto puede determinar fácilmente la dosis apropiada utilizando métodos bien conocidos en las artes médicas (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Limmer, Editor, Lipincott, Williams, & Wilkins (2000)).

15 En un ejemplo no limitativo, una “cantidad eficaz” concierne a una cantidad de una composición de sulfato que, tras la administración e ingestión, induce al menos la purga de contenidos del tracto GI. Una cantidad eficaz también se refiere a una cantidad de una composición de sulfato que en última instancia (a través de la purga) da como resultado una limpieza del tracto GI.

20 El término “limpieza” se utiliza en el presente documento para hacer referencia a la eliminación heces del intestino, de forma que el intestino pueda examinarse de forma eficaz, por ejemplo, mediante endoscopia capsular, colonoscopia o sigmoidoscopia. La limpieza puede ser el resultado de más de un procedimiento que provoque la purga del tracto GI.

25 El término “purga” se utiliza en el presente documento para hacer referencia a la evacuación de una copiosa cantidad de heces del intestino delgado tras la administración de una dosis purgante de laxante.

30 La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos, animales y plantas, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

35 Un “potenciador de la velocidad de tránsito” o “estimulante del tránsito” se refiere a la composición de sulfato de la presente divulgación que acelera el tiempo de tránsito del endoscopio capsular o el tiempo que le toma a un endoscopio capsular ingerido moverse a través del tracto GI del paciente.

40 Un “paciente” es un mamífero, tal como un ser humano, vaca, perro, gato, caballo, elefante, etc.

Los términos “administrar” e “ingerir” se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a la provisión oral de algo al tracto gastrointestinal del paciente por parte del paciente o por parte de un profesional médico.

45 Métodos de examen del intestino y análisis de patologías GI

50 Se ha descubierto que una composición oral de sulfato inorgánico aumenta de forma sorprendente e inesperada la velocidad de tránsito del intestino delgado y lo hace más rápido que las soluciones que contienen fosfato de sodio (NaP). Este es el caso incluso a las mismas o menores dosis de sulfato inorgánico. La dosis de sulfato inorgánico que produce este efecto es mucho más baja que las dosis conocidas que estimulan el tránsito gástrico. Estos descubrimientos se han aprovechado para desarrollar la presente divulgación, que está dirigida, al menos en parte, a métodos para examinar el interior del tracto GI y a métodos de identificación de la fuente y causa de una patología GI.

55 El método de la presente divulgación, incluyendo un método de examen del interior del tracto GI, el intestino delgado y/o colon de un paciente, se realiza administrando por vía oral al paciente una cantidad de una composición oral de sulfato eficaz para purgar y limpiar el tracto GI del paciente, y después administrando por vía oral al paciente un endoscopio capsular activado. Un “endoscopio capsular activado” es uno que está configurado para recoger y transmitir datos. Tales datos pueden ser imágenes fotográficas, lecturas de temperatura y/o lecturas de pH del tracto GI, a medida que la cápsula se propulsa a través de este. El endoscopio capsular se activa de acuerdo con un programa preestablecido o de forma remota por el médico o el profesional sanitario, por ejemplo.

65 La composición oral de sulfato se administra antes o al mismo tiempo que la ingestión del endoscopio capsular activado, y también puede administrarse después de la ingestión de la cápsula, tal como una hora, dos horas, tres horas, cuatro horas o cinco horas después de la ingestión de la cápsula.

Después de la administración del endoscopio capsular se utiliza un receptor para detectar los datos en, o transmitidos desde, el endoscopio capsular activado. A medida que el endoscopio capsular viaja a través del tracto GI transmite datos al receptor, que más tarde se analizan para examinar el interior del tracto GI, tal como el intestino delgado y/o el colon, o para identificar una patología GI y/o su fuente.

5 El receptor se coloca en cualquier posición que permita obtener y recibir datos desde el endoscopio capsular a medida que se mueve a través del tracto GI del paciente. El receptor puede colocarse sobre el paciente o debajo del paciente, por ejemplo, cuando el paciente está reclinado, o puede estar próximo a, pero no tocando, al paciente. Por ejemplo, puede equiparse al paciente con un receptor en el exterior de su cuerpo.

10 Después, puede administrarse un laxante estimulante, tal como bisacodyl, senna o picosulfato, por ejemplo como un supositorio, espuma o aerosol, para ayudar a eliminar la cápsula del cuerpo del paciente. Después pueden utilizarse los datos procedentes del receptor para determinar el tipo, emplazamiento y causa de la patología.

15 Las patologías GI que pueden identificarse mediante este método incluyen, pero sin limitación, lesiones, lesiones precancerosas, úlceras, hemorragias, cáncer, pólipos, diverticulitis y trastornos inflamatorios, tales como enfermedad de Crohn, colitis y colitis ulcerosa. El método también proporciona datos que indican el emplazamiento de la patología.

20 Antes de la administración de la composición oral de sulfato y del endoscopio capsular activado, el paciente puede pretratarse mediante la administración de un laxante estimulante, por ejemplo, senna (aproximadamente 25 mg a 150 mg), bisacodyl (aproximadamente 5 mg a 20 mg) o picosulfato (aproximadamente 5 mg a 20 mg), seguido de una dieta líquida absoluta. El paciente puede de forma alternativa o adicional pretratarse con un laxante osmótico tal como solución de polietilenglicol (PEG) (aproximadamente 1 litro a aproximadamente 4 litros), tal como una que contenga PEG 3350, solo o con electrolitos añadidos en agua (tal como en GoLYTELY[®] o HalfLyte[®]). Otros laxantes osmóticos útiles incluyen, pero sin limitación, sorbitol, lactitol, lactulosa o Leche de Magnesio. De forma alternativa o adicional el paciente puede pretratarse con una solución oral de sulfato, tal como una que comprende sulfato de magnesio, sulfato de sodio o sulfato de potasio en agua. Por ejemplo, dos días antes del procedimiento de endoscopia capsular puede administrarse un laxante estimulante (tal como senna) y/o puede administrarse un laxante osmótico (tal como PEG) la tarde anterior, la mañana anterior o la tarde y mañana anteriores al procedimiento.

Composiciones orales de sulfato

35 La composición oral de sulfato de la presente divulgación puede estar en forma de una solución (SOS) que contiene al menos dos sales de sulfato inorgánicas en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua. La cantidad administrada de SOS puede ser de desde aproximadamente 15 ml a aproximadamente 1000 ml.

40 En algunas realizaciones, se administran aproximadamente 15 ml a 1000 ml de la solución oral de sulfato. En determinadas realizaciones, se administran aproximadamente 15 ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 25 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 35 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 45 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 55 ml, aproximadamente 60 ml, aproximadamente 65 ml, aproximadamente 70 ml, aproximadamente 75 ml, aproximadamente 80 ml, aproximadamente 85 ml, aproximadamente 90 ml, aproximadamente 95 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 300 ml, aproximadamente 350 ml, aproximadamente 400 ml, aproximadamente 450 ml, aproximadamente 500 ml, aproximadamente 550 ml, aproximadamente 600 ml, aproximadamente 650 ml, aproximadamente 700 ml, aproximadamente 750 ml, aproximadamente 800 ml, aproximadamente 850 ml, aproximadamente 900 ml, aproximadamente 950 ml o aproximadamente 1000 ml de la solución de sulfato.

50 La cantidad total de sulfato en la SOS es de aproximadamente 0,0096 g/ml a aproximadamente 0,05 g/ml de solución, desde aproximadamente 0,05 g/ml a aproximadamente 0,10 g/ml de solución, de aproximadamente 0,6 g/ml a aproximadamente 0,9 g/ml de solución o de aproximadamente 0,7 g/ml a aproximadamente 0,8 g/ml de solución. Las sales de sulfato inorgánicas útiles incluyen sulfato de sodio, sulfato de potasio y/o sulfato de magnesio.

55 Esta concentración baja de sales está en contraste con algunas soluciones conocidas que contienen sales de fosfato, que se utilizan con frecuencia para limpiar el intestino delgado o el colon para endoscopia, tal como fosfato de sodio (NaP) (por ejemplo, Phospho-Soda[®] de Fleet). Estas soluciones que contienen NaP contienen una concentración de sales más alta que la de la presente SOS.

60 En la Tabla 1 se muestra una comparación de una solución SOS representativa, SUPREP[®] (Braintree Laboratories), con una solución de fosfato usada habitualmente (Phospho-Soda[®] de Fleet).

Tabla 1

Ion	Contenido de sales (g/15 ml de sol.)*	
	NaP	SOS
Na ⁺	1,668	0,48
K ⁺	0	0,117
Mg ⁺⁺	0	0,027
PO ₄ ⁺⁺	5,89	0
SO ₄ ⁺⁺	0	1,26
* Pesos anhidro		

Como se muestra en la Tabla 1, cada 15 ml de SOS contienen sulfato de sodio 1,48 g, sulfato de potasio 0,27 g y sulfato de magnesio 0,135 g.

5

Por el contrario, cada 15 ml de laxante oral salino Phospho-Soda[®] de Fleet no saborizado contienen fosfato de sodio monobásico monohidratado 7,2 g y fosfato de sodio dibásico heptahidratado 2,7 g en una solución acuosa estable. Esta solución de NaP contiene niveles más altos de sales que los niveles de sales encontrados en la presente SOS, y el nivel de sulfatos en la SOS es de aproximadamente el 20 % el nivel de fosfatos en el NaP. Niveles muy altos de sales pueden conducir a un exceso de absorción de sales, lo que posiblemente conduzca a una carga de sodio y fosfato potencialmente peligrosa e innecesaria, en especial en un paciente que tiene alteraciones preexistente de los electrolitos o al que se le ha prescrito una dieta baja en sal. Se absorben más sales de la solución de NaP que de la SOS, debido en parte a la baja cantidad de sales presente en la SOS pero, más importante, debido a que los sulfatos se absorben peor que los fosfatos.

10

15

Las composiciones orales de sulfato útiles en los métodos de la divulgación pueden, como alternativa, ser composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar y formulaciones en polvo que incluyen sales de sulfato inorgánicas tales como sulfato de sodio, sulfato de potasio y/o sulfato de magnesio. La cantidad total de sulfato en una forma farmacéutica sólida de la composición oral de sulfato es de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2,0 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,5 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,7 g a aproximadamente 1,3 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,8 g a aproximadamente 1,2 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,9 g a aproximadamente 1,0 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,2 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,3 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,4 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,5 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,6 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,7 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,8 g/dosis unitaria, aproximadamente 0,9 g/dosis unitaria, aproximadamente 1,0 g/dosis unitaria, aproximadamente 1,1 g/dosis unitaria o aproximadamente 1,2 g/dosis unitaria.

20

25

30

En una realización, las composiciones de sulfato se administran en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier vehículo adecuado conocido en la técnica. Son útiles los vehículos que dan como resultado una solubilización eficaz de los agentes. Los vehículos incluyen, pero sin limitación, un sólido, líquido o una mezcla de un sólido y un líquido. Los vehículos pueden tomar forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes. Los vehículos pueden incluir sustancias que actúan como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, estabilizantes, agentes disgregantes de comprimido y materiales de encapsulado. La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes (seres humanos y animales) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

35

40

Los ejemplos no limitativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa;

45

(2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosas y derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa;

50

(4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cárcamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica, (18) solución de Ringer, (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas con fosfato y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en formas farmacéuticas unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de sales de sulfato que pueden combinarse con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual oral variará dependiendo del sujeto que se está tratando y de la afección GI que se sospecha que experimenta el paciente, entre otros. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual en general es la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico, como se describe anteriormente. En general, del 100 % esta cantidad varía de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % de principio activo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación una sal de sulfato con el vehículo y, de forma opcional, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima sales de sulfato con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

En el presente documento se describen formas farmacéuticas sólidas para administración oral (por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, polvos, gránulos y similares), las sales de sulfato pueden mezclarse con uno o más ingredientes adicionales, tales como rellenos y expansores, tales como, pero sin limitación, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como, pero sin limitación, glicerol; agentes disgregantes, tales como, pero sin limitación, agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como, pero sin limitación, parafina; aceleradores de la absorción, tales como, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, pero sin limitación, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como, pero sin limitación, caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como, pero sin limitación, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones de sulfato farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes auxiliares.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que se mezcla con una cantidad eficaz de una sal de sulfato finamente dividida. Los polvos y aerosoles pueden contener, además de una sal de sulfato, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los polvos en aerosol pueden contener de forma adicional los propelentes habituales, tales como cloro-fluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

En las soluciones, suspensiones, emulsiones o jarabes orales, puede disolverse o suspender en un vehículo una cantidad eficaz de las sales de sulfato, tales como agua estéril o un disolvente orgánico, tal como propilenglicol acuoso. Pueden fabricarse otras composiciones dispersando el agente en un almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa de sodio, o un aceite adecuado conocido en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1-3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de almidón, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes o de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Diagnóstico de una patología GI

Se divulga un método de identificación de una patología GI, tal como una hemorragia, tumor, pólipo o lesión en el intestino delgado y colon de un paciente. Dado que la composición oral de sulfato, de acuerdo con la divulgación, aumenta el tránsito GI (o reduce el tiempo de tránsito) de un endoscopio capsular durante el procedimiento endoscópico, el uso de la presente composición proporciona un método mejorado de determinación de la fuente y la causa de una patología GI en un paciente que padece la misma.

Tal paciente puede tratarse como sigue. Tras la presentación por parte del paciente de síntomas indicativos de una posible patología GI, se administra la composición oral de sulfato antes de ingerir el endoscopio capsular. Debido a

que el intestino delgado completo se atraviesa en poco más de una hora, el médico puede hacer rápidamente el diagnóstico de la enfermedad del intestino delgado. En el caso en que el endoscopio capsular tenga una batería de duración limitada, el tránsito rápido que provoca la composición oral de sulfato reduce la probabilidad de que la batería falle antes de que se termine el procedimiento. Asimismo, en el caso de que se sospeche una patología en el colon, la entrega más rápida de una cápsula a y a través del colon acelera el diagnóstico y reduce el riesgo de un fracaso del procedimiento debido a la falla de la batería. Por lo tanto, la composición oral de sulfato es de beneficio para la evaluación GI tanto superior como inferior con endoscopia capsular. Los usos de la composición oral de sulfato también se prevén en el caso en que el paciente tenga un tránsito del ID inusualmente bajo para estimular el tránsito de la cápsula tras su ingestión.

Ahora se hará referencia a ejemplos concretos que ilustran la invención. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones útiles.

Ejemplo

Comparación de tiempos de tránsito

Para examinar si la presente solución oral de sulfato tiene efectos beneficiosos sobre la velocidad de tránsito del intestino delgado, esta SOS (en la forma de SUPREP® de Braintree) o la solución de fosfato de sodio (NaP) (en forma de Phospho-Soda® de Fleet) se administran a voluntarios sanos cuyas características demográficas (edad, sexo, peso e índice de masa corporal) se representan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Estudio	Edad	Sexo, % de hombres	Peso [kg]	IMC
SOS (170,1 g + 85,05 g (6 + 3 oz)) N = 23	52 ± 8,3 [35 - 68]	83 %	80 ± 10,5 [59 - 98]	26 ± 3,3 [21 - 32]
FSO (fosfato de sodio oral) (30 + 25 ml) N = 115	61 ± 9 [34 - 79]	61 %	75 ± 13,9 [45 - 116]	26 ± 3,8 [13,7 - 36]

El programa de dosificación representativo se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

PROTOCOLO			
Día	Momento	SOS	NaP
2	A la hora de acostarse	Senna, 4 C	Senna, 4 C
-1	Todo el día	dieta líquida absoluta	dieta líquida absoluta
	Tarde	PEG 2 I	PEG 2 I
Día 0 de examen	Mañana	PEG 2 I	PEG 2 I
	0	ingestión de la cápsula	ingestión de la cápsula
	0	SOS 170,1 g (6 oz) (180 ml) (estimulante)	NaP 30 ml
	+ 3 horas	SOS 85,05 g (3 oz) (180 ml) (estimulante II)	NaP 25 ml
	+ 5 horas	Bisacodyl 10 mg (supositorio)	Bisacodyl 10 mg (supositorio)

En estas condiciones se controlaron los tiempos de tránsito para el ID, el colon y total. Para controlar la progresión de la cápsula y/o para verificar la eliminación de la misma, el investigador utilizó fluoroscopia o rayos x abdominales a discreción. Como alternativa, el emplazamiento de la cápsula se evaluó revisando los datos o imágenes procedentes del grabador de datos e introduciendo los puntos de referencia anatómicos apropiados del tracto GI.

En comparación con la solución de fosfato de sodio, la presente SOS aumentó de forma estadísticamente significativa la velocidad de tránsito en el intestino delgado, el colon y el tiempo de tránsito total, mientras que no aumentó la velocidad de vaciado gástrico. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Estudio	Tránsito gástrico (horas:minutos)	Tránsito del colon (horas:minutos)	Tránsito total (horas:minutos)
SOS (170,1 g + 85,05 g (6 + 3 oz)) N=23	1:12 ± 1:02	1:41 ± 1:37	3:47 ± 2:03
NaP (30 + 25 ml) N=115	0:45 ± 0:50	2:15 ± 1:35	4:32 ± 1:49

Estos resultados demuestran que la composición oral de sulfato de acuerdo con la divulgación estimula el tránsito del intestino delgado y del colon. Por consiguiente, es útil como un “estimulante” para propulsar cápsulas a través del tracto GI. En este aspecto, es más potente que el NaP y el efecto se produce a dosis de SOS que anteriormente se desconocía que tuvieran esta propiedad.

5

REIVINDICACIONES

1. Uso de una solución oral de sulfato para preparar al tracto gastrointestinal de un paciente para examinar el interior del tracto gastrointestinal del paciente a través de endoscopia capsular,
- 5 en el que la solución oral de sulfato debe administrarse al paciente en una cantidad eficaz para purgar de sus contenidos el tracto gastrointestinal del paciente y para limpiar el tracto gastrointestinal, y en el que la solución oral de sulfato es un potenciador de la velocidad de tránsito, comprende sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, comprende de aproximadamente 0,0096 g/ml a aproximadamente 0,50 g/ml de sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no contiene una sal de fosfato.
- 10
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la solución oral de sulfato comprende de aproximadamente 0,0095 g/ml a aproximadamente 0,038 g/ml de sodio, de aproximadamente 0,002 g/ml a aproximadamente 0,009 g/ml de potasio, de aproximadamente 0,0005 g/ml a aproximadamente 0,05 g/ml de magnesio y de aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 0,1 g/ml de sulfato.
- 15
3. El uso de la reivindicación 1, en el que la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,022 g/ml de sodio, aproximadamente 0,005 g/ml de potasio, aproximadamente 0,001 g/ml de magnesio y aproximadamente 0,07 g/ml de sulfato.
- 20
4. El uso de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que deben administrarse de aproximadamente 15 ml a aproximadamente 1000 ml de la solución oral de sulfato.
- 25
5. El uso de la reivindicación 1, en el que la solución oral de sulfato debe administrarse con un endoscopio capsular, o
- en el que la solución oral de sulfato debe administrarse después de la administración del endoscopio capsular, o en el que la solución oral de sulfato debe administrarse más de una vez antes de la administración del endoscopio capsular, o
- 30 en el que adicionalmente también debe administrarse un laxante osmótico, y el laxante osmótico debe administrarse antes de la administración de la solución oral de sulfato y de un endoscopio capsular.
6. Uso de una solución oral de sulfato para preparar el tracto gastrointestinal de un paciente para determinar en el paciente la fuente, el tipo, el emplazamiento y la causa de una patología gastrointestinal,
- 35 en el que la solución oral de sulfato debe administrarse al paciente que experimenta la patología para preparar el tracto gastrointestinal del paciente para la colonoscopia capsular, en el que la solución oral de sulfato debe administrarse en una cantidad eficaz para purgar el tracto gastrointestinal y para limpiar el tracto gastrointestinal, y
- 40 en el que la solución comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio, comprende de aproximadamente 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no contiene una sal de fosfato.
7. El uso de la reivindicación 6, en el que la solución oral de sulfato comprende de aproximadamente 0,0095 g/ml a aproximadamente 0,038 g/ml de sodio, de aproximadamente 0,002 g/ml a aproximadamente 0,009 g/ml de potasio, de aproximadamente 0,0005 g/ml a aproximadamente 0,05 g/ml de magnesio y de aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 0,1 g/ml de sulfato.
- 45
8. El uso de la reivindicación 7, en el que la solución oral de sulfato comprende aproximadamente 0,022 g/ml de sodio, aproximadamente 0,005 g/ml de potasio, aproximadamente 0,001 g/ml de magnesio y aproximadamente 0,07 g/ml de sulfato.
- 50
9. El uso de la reivindicación 6, en el que deben administrarse de 15 ml a 1000 ml de la solución oral de sulfato.
- 55
10. El uso de la reivindicación 6, en el que la solución oral de sulfato debe administrarse con el endoscopio capsular, o
- en el que la solución oral de sulfato debe administrarse antes de la administración del endoscopio capsular, o en el que la solución oral de sulfato debe ingerirse más de una vez antes de la administración del endoscopio capsular, o
- 60 en el que también debe administrarse un laxante osmótico, y el laxante osmótico debe administrarse antes de la administración de la solución oral de sulfato y de un endoscopio capsular.
11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que la patología gastrointestinal es una hemorragia, una úlcera, un pólipo, una lesión, una lesión precancerosa, un cáncer, una diverticulitis o un trastorno inflamatorio, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis o colitis ulcerosa.
- 65

12. El uso de la reivindicación 1, en el que el examen del interior del tracto gastrointestinal del paciente a través de endoscopia capsular comprende
- 5 administrar por vía oral al paciente un endoscopio capsular activado; posicionar un receptor para detectar los datos transmitidos desde el endoscopio capsular activado a medida que pasa a través del interior del tracto gastrointestinal del paciente; y analizar los datos detectados por el receptor antes y/o después de que se haya expulsado del colon del paciente el endoscopio capsular administrado.
- 10 13. El uso de la reivindicación 6, en el que la determinación de la fuente, el tipo, el emplazamiento y la causa de la patología gastrointestinal en el paciente comprende administrar por vía oral al paciente un endoscopio capsular activado;
- 15 posicionar un receptor para detectar y almacenar los datos transmitidos desde el endoscopio capsular a medida que pasa a través del tracto intestinal del paciente; y analizar los datos detectados por el receptor antes y/o después de que se haya expulsado del colon del paciente el endoscopio capsular administrado, indicando los datos el tipo, el emplazamiento y la causa de la patología.
- 20 14. Uso de una solución oral de sulfato para preparar el tracto gastrointestinal de un paciente para endoscopia capsular,
- 25 en el que la solución oral de sulfato comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio, comprende aproximadamente de 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no contiene una sal de fosfato.
- 30 15. Uso de una solución oral de sulfato para potenciar la velocidad de tránsito gastrointestinal o del intestino delgado para una endoscopia capsular,
- en el que la solución oral de sulfato comprende sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio, comprende aproximadamente de 0,0096 g/ml a 0,50 g/ml de sulfato en forma de una sal de sulfato inorgánica y no contiene una sal de fosfato.