

ROYAUME DE BELGIQUE

NUMERO DE PUBLICATION : 1019493A3

SPF ECONOMIE, P.M.E.,
CLASSES MOYENNES & ENERGIE

NUMERO DE DEPOT : 2011/0644

Classif. Internat. : A61K A61P

Date de délivrance le : 03 Juillet 2012

Office de la Propriété intellectuelle

Le Ministre pour l'entreprise,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété intellectuelle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 04 Novembre 2011 à 15H55 à l'Office de la Propriété Intellectuelle

ARRETE:

Article unique.-Il est délivré à : NORGINE BV
Hogehilweg 7, NL-1101 CA AMSTERDAM ZUID-OOST(PAYS-BAS)

représenté(e)(s) par : COULON Ludivine, GEVERS, Holidaystraat 5 - B 1831 DIEGEM.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : FORMULATIONS.

INVENTEUR(S) : Stein Peter, c/o Norgine Limited Norgine House, Widewater place Moorhall Road Harefield, Uxbridge Middlesex, UB9 6NS (GB); Cox Ian, c/o Norgine Limited New Road Tir-y-Berth, Hengoed Mid-Glamorgan, CF82 8SJ (GB); Smith Samuel, c/o Norgine Limited New Road Tir-y-Berth, Hengoed Mid-Glamorgan, CF82 8SJ (GB); Jones Leighton, c/o Norgine Limited New Road Tir-y-Berth, Hengoed Mid-Glamorgan, CF82 8SJ (GB); Plessl Jörg, c/o Norgine Limited New Road Tir-y-Berth, Hengoed Mid-Glamorgan, CF82 8SJ (GB)

PRIORITE(S) 04.11.10 GBGBA10186476 10.11.10 USUSA61/412109 09.03.11 GBGBA11040490
06.05.11 GBGBA11076262

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).
Pour expédition certifiée conforme

Bruxelles, le 03 Juillet 2012
PAR DELEGATION SPECIALE :


DRISQUE S.
Conseiller
S. DRISQUE
Conseiller**.be**

« FORMULATIONS »

La présente invention concerne des formulations solides, en particulier des formulations solides à mâcher ou à sucer (par exemple des comprimés), comprenant du polyéthylène glycol (PEG) et du mannitol ou un autre solide. Les formulations sont, en particulier, des formes solides, de faible dosage, pour consommation chronique par des sujets sains à des fins de maintien de la santé gastro-intestinale et de prévention des troubles gastro-intestinaux.

Le PEG est bien connu dans les produits pharmaceutiques soit en petites quantités à faible poids moléculaire (par exemple PEG 400) comme excipient soit à des doses élevées dans une solution aqueuse à poids moléculaire plus élevé (par exemple PEG 3350 ou 4000 Da) comme agent actif à utiliser comme préparation laxative ou intestinale, souvent en combinaison avec d'autres agents osmotiques ou électrolytes. Divers produits à base de PEG / d'électrolytes sont sur le marché dans de nombreux pays. Citons comme exemple d'un tel produit MOVICOL (marque déposée du groupe de sociétés Norgine, et commercialisé au Royaume-Uni par Norgine Limited, Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS, Royaume-Uni). MOVICOL est fourni dans un sachet contenant 13,8 g de poudre pour produire une solution orale. Chaque sachet contient: 13,1250 g de Macrogol (polyéthylène glycol (PEG)) 3350, 0,3507 g de

chlorure de sodium, 0,1785 g de bicarbonate de sodium et 0,0466 g de chlorure de potassium. C'est la dose standard de MOVICOL. Il contient aussi de l'arôme et de l'édulcorant. MOVICOL est sur le marché depuis 1995.

5 Tout comme chez les patients souffrant de constipation, il a été démontré que ces doses élevées ont un effet laxatif chez les volontaires sains. Par exemple Flourie *et al.* (Flourie, B *et al.*, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18, A108) ont montré que le poids des selles et la fréquence des selles augmentaient de manière significative
10 chez les sujets sains prenant une solution aqueuse de 26 g par jour de PEG avec des électrolytes (chlorure de sodium, bicarbonate de sodium et chlorure de potassium).

 Hudziak *et al.* (Hudziak, H. *et al.*, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996, 20, 418-423) ont montré que des sujets sains prenant une solution
15 aqueuse de 20 g de PEG 4000 par jour (sans électrolytes associés) présentaient une fréquence des selles nettement accrue. Il a également été montré que le poids moyen des selles augmentait.

 Parfois les solutions de PEG et d'électrolytes comprennent, en plus du PEG, un autre agent osmotique pour accroître la capacité
20 laxative de la solution. Par exemple, Bernier et Donazzolo (Bernier, J-J., et Donazzolo, Y., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 21, 7-11) ont signalé que la consommation d'une solution aqueuse de 5,9 g par jour de PEG 3350 en présence d'électrolytes (5,9 g de PEG par jour avec 146 mg de chlorure de sodium, 568 mg de sulfate de sodium, 75 mg de chlorure de potassium et 168 mg de bicarbonate de sodium) pendant une période
25 totale de sept jours a conduit à un ramollissement des selles chez les sujets sains. Cependant, la présence de sulfate de sodium (un autre agent osmotique) dans les préparations utilisées dans cette étude rend l'effet du PEG et, par conséquent, les résultats décrits dans ce document,
30 incertains. De plus, le sulfate de sodium donne un goût qui est généralement considéré comme déplaisant.

Dans la vaste majorité des travaux publiés, y compris ceux mentionnés ci-dessus, concernant les produits à base de PEG pour consommation orale, le PEG est pris comme une solution / suspension dans de l'eau. Prendre des compositions en tant que solutions ou suspensions est, dans de nombreux cas, moins commode que de prendre une composition solide, étant donné que les solutions et les suspensions requièrent que le sujet transporte une grande quantité de composition avec lui, ou requièrent que le sujet fasse usage d'un récipient et d'une source de liquide. En particulier pour des compositions qui peuvent être prises plusieurs fois par jour et / ou à un moment choisi par le sujet, les compositions solides offrent de nombreux avantages à un sujet.

Les produits solides à base de PEG dans une formulation à dosage solide ont été décrits dans certains fascicules de brevet. Par exemple, le document WO2005/102364 décrit une composition pharmaceutique solide comprenant du PEG et des électrolytes pour traiter la constipation, l'impaction fécale, la rétention fécale, les gaz intestinaux et crampes intestinales, la flatulence, ou pour nettoyer le côlon, dans laquelle le PEG constitue de 80 à 99,5 % en poids de la composition. Le document WO2006/122104 décrit des séries d'ingrédients possibles pour une composition purgative solide pour le côlon comprenant du PEG et divers autres ingrédients. Le document WO2006/122104 enseigne un dosage journalier total de PEG pour une "purgé en douceur" de 10 à 100 g de PEG.

À ce jour, aucun produit à base de PEG pour consommation sous forme solide n'a atteint le marché. Il peut y avoir plusieurs raisons à cela. La préparation de formes de dosage solide qui ont en même temps une bonne intégrité structurale (c'est-à-dire une dureté suffisante pour tenir ensemble) mais sont néanmoins faciles à mâcher par un sujet (c'est-à-dire une dureté qui n'est pas assez grande pour affecter la facilité du sujet à prendre le dosage) n'est pas simple.

L'obtention du bon degré de dureté requiert une considération particulière quand le sujet consommant la formulation solide est plus âgé ou infirme ou peut souffrir d'une capacité à mâcher altérée. L'ajout d'excipients à des formes de dosage solide pour aider à obtenir des propriétés
5 générales satisfaisantes est connu.

De plus, une forme de dosage solide doit avoir de bonnes propriétés de fabrication (décalottage ou feuilletage minimal des comprimés ou adhérence minimale à la machine de compression) et les excipients ne doivent pas conférer à la formulation un goût déplaisant ou
10 une sensation déplaisante en bouche. La formulation d'une forme de dosage solide de PEG qui a de bonnes propriétés de fabrication et une bonne compliance des sujets est donc difficile.

En outre, la quantité de PEG qui devrait être consommée afin de traiter la constipation ou d'agir comme une préparation de nettoyage de l'intestin nécessiterait la consommation d'un nombre
15 inopportunément grand d'unités de la formulation de dosage solide pour qu'un patient reçoive une quantité suffisante de PEG pour produire l'effet laxatif requis.

Afin de maintenir une bonne compliance, le sujet ne doit
20 ressentir aucun inconfort ou inconvénient quand il prend la forme de dosage. C'est en particulier le cas quand le sujet est par ailleurs en bonne santé (c'est-à-dire, aux fins actuelles, qui va à la selle normalement) étant donné que ces sujets sont plus susceptibles d'arrêter de consommer une composition qui est soit inconfortable soit importune
25 à prendre ou qui produit, à la suite de cette consommation, des troubles gastro-intestinaux qu'ils considèrent comme déplaisants.

Nous avons constaté de manière surprenante qu'il est possible de formuler une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide comprenant une dose non laxative, relativement
30 faible (moins d'environ 6 g de PEG par jour) de PEG qui convient pour la consommation chronique par des sujets sains.

Nous avons constaté de manière surprenante qu'il est possible de formuler une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide comprenant une dose non laxative, relativement faible (moins d'environ 6 g de PEG par jour) de PEG qui convient pour la
5 consommation chronique par des sujets sains.

En conséquence, la présente invention fournit une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- 10 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
- (b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide.

L'invention fournit une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- 15 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da;
- (b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide (parfois dénommé dans le présent document "solide du composant (b)"); et en
20 option
- (c) q.s. à 100% en poids / poids d'autres excipients tels que des arômes, édulcorants et lubrifiants.

Dans le présent document, on entend par "% en poids / poids" d'un composant la proportion, en tant que pourcentage,
25 que le poids du composant concerné représente par rapport au poids total de la formulation solide.

La présente invention fournit en outre une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- 30 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et

- (b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide sélectionné dans le groupe: sorbitol, lactose, dextrans, cellulose, xylitol, maltitol, mannitol.

La présente invention fournit en outre une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
- (b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide sélectionné dans le groupe: sorbitol, lactose, lactose et fécule (par exemple, un composé comprenant du monohydrate de lactose et de la fécule de maïs tel que du Starlac®), dextrans, cellulose (telle que de la cellulose microcristalline), xylitol, maltitol et mannitol.

De préférence, le solide du composant (b) représente plus de 10 % en poids / poids, de préférence plus de 12 % en poids / poids, mieux encore plus de 15 % (par exemple de 15 % à 17 %) de la formulation solide. De préférence, le rapport pondéral du composant (a) au composant (b) est de 1,25:1 à 9:1, de préférence de 2:1 à 7:1, de préférence de 4:1 à 6:1. Dans des formes de réalisation préférées, le rapport du composant (a) au composant (b) est approximativement de 5:1.

De préférence, la formulation solide est à mâcher et / ou à sucer. Il peut s'agir d'un comprimé solide, par exemple un comprimé à mâcher et / ou à sucer.

On a constaté de manière surprenante qu'une formulation solide de l'invention peut être de manière plaisante mâchée ou sucée, a un bon goût, une intégrité structurale et des propriétés de fabrication bénéfiques. Dans le présent document, on entend par "à mâcher" ou "à sucer" le fait que la formulation solide est destinée à l'administration orale et peut être mâchée ou sucée dans la bouche de sorte que la première

étape du processus digestif commence dans la cavité buccale. Les formulations de la présente invention ne sont en général pas destinées à être avalées sans avoir tout d'abord été réduites en morceaux, au moins dans une certaine mesure, dans la cavité buccale avant consommation.

- 5 Dans le présent document, une formulation de poudre n'est pas considérée comme convenant pour une administration sous la forme d'un solide; en particulier celles qui requièrent une solution ou suspension préalable dans un liquide (par exemple de l'eau) ou la délivrance dans un support ou contenant alternatif. Une formulation de l'invention n'est, de
10 préférence, pas effervescente au contact de l'eau.

- Les formulations de l'invention sont de préférence pratiquement exemptes d'électrolytes. Les formulations de l'invention qui sont pratiquement exemptes d'électrolytes peuvent être particulièrement bénéfiques pour ces sujets qui sont sains (c'est-à-dire, aux fins actuelles,
15 qui vont à la selle normalement) mais sont hypersensibles ou suivent autrement un régime hyposodique. Par exemple, elles sont de préférence pratiquement exemptes de chlorure de sodium, de chlorure de potassium et de bicarbonate de sodium. Elles sont de préférence pratiquement exemptes de sulfates ou de phosphates, par exemple, on préfère en
20 particulier qu'elles soient pratiquement exemptes de sulfate de sodium. Les formulations de l'invention sont de préférence pratiquement exemptes de carbonates, de bicarbonates, d'ions de métaux alcalins et d'ions d'halogénures. Les formulations de la présente invention sont de préférence pratiquement exemptes d'ions de sodium, de potassium, de
25 chlorure, de bicarbonate, de carbonate et / ou de sulfate. Dans de nombreux cas, les arômes, lubrifiants et édulcorants peuvent contenir de petites quantités d'électrolytes. Ces quantités ne sont pas considérées dans le présent document comme étant "substantielles". Les formulations de l'invention sont de préférence pratiquement exemptes d'alginate
30 et / ou d'ascorbates et / ou de citrates. Dans le présente document, on

entend aussi par "pratiquement exemptes de" le fait que l'ingrédient n'est pas ajouté à la formulation pendant la préparation ou la fabrication.

Dans certaines formes de réalisation, les formulations de la présente invention sont pratiquement exemptes de tout agent osmotique
5 autre que le PEG.

Le polyéthylène glycol (PEG) à utiliser dans les formulations de l'invention a, de préférence, un poids moléculaire moyen (par exemple une masse moléculaire moyenne en poids) en Dalton, de l'ordre de 2 000 à 10 000, de préférence de 2 500 à 8 500, de préférence
10 de 3 000 à 8 000, mieux encore de 3 000 à 6 000, mieux encore de 2 500 à 6 500, mieux encore de 2 500 à 4 500 par exemple de 3 000 à 4 500, par exemple de 3 000 à 4 100, par exemple de 3 000 à 4 000. Le PEG peut avoir un poids moléculaire moyen de l'ordre de 6 000 à 10 000, par exemple de 7 000 à 9 000. Par exemple, le PEG peut être ou comprend
15 du PEG 3 350, du PEG 4 000 ou du PEG 8 000 tel que défini dans les pharmacopées nationales ou régionales. D'autres exemples de PEG appropriés reconnus dans certaines pharmacopées nationales comprennent des Macrogols, par exemple du Macrogol 4 000. En option, le PEG utilisé dans les formulations de l'invention peut comprendre deux
20 ou plus de deux composants PEG différents. En option, le PEG utilisé dans les formulations peut avoir au moins deux poids moléculaires moyens différents. Le PEG des poids moléculaires pertinents dans une forme convenant pour être utilisée chez les êtres humains est disponible dans le commerce.

25 Dans une forme de réalisation préférée, le PEG est présent dans la formulation solide dans une quantité de 60 à 90 % en poids / poids, de préférence de 70 à 90 % en poids / poids, mieux encore de 70 à 89 % en poids / poids, par exemple de 75 à 89 % en poids / poids. Dans une autre forme de réalisation, le PEG est présent
30 dans une quantité de 78 à 89 % en poids / poids, par exemple de 80 à 85 % en poids / poids, par exemple de 81 à 85 % en poids / poids, par

exemple de 80 à 84 % en poids / poids, par exemple de 82 à 84 % en poids / poids. Dans une autre forme de réalisation, le PEG est présent dans une quantité de 50 à 80 % en poids / poids, par exemple de 60 à 80 % en poids / poids, par exemple de 70 à 80 % en poids / poids, par
5 exemple de 70 à 79 % en poids / poids, par exemple de 75 à 79 % en poids / poids.

Le solide du composant (b) de l'invention est de préférence sélectionné dans le groupe consistant en sorbitol, lactose, lactose et fécule, dextrates, cellulose (par exemple cellulose microcristalline),
10 xylitol, maltitol, mannitol. Du lactose ou des ingrédients similaires peuvent être présents sous forme hydratée.

Quand le solide du composant (b) est du lactose et de la fécule, le composant lactose peut être sous la forme d'un monohydrate. Le composant fécule peut être dérivé d'une quelconque source
15 appropriée tel que de la fécule de blé, de la fécule de maïs, de la fécule de pomme de terre et de la fécule de riz. Le composant lactose peut constituer de 50 % à 95 % du solide à base de lactose / fécule, par exemple de 60 % à 90 %, par exemple de 70 à 85 % comme par exemple 85 %.

20 Les solides du composant (b) de l'invention à utiliser dans la présente invention sont de préférence d'une pureté et qualité appropriées pour la consommation, par exemple par des êtres humains.

Le solide du composant (b) constitue de 10 à 40 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention. Dans une forme de
25 réalisation préférée, le solide du composant (b) constitue de 10 à 30 % en poids / poids de la formulation solide, de préférence plus de 10 % en poids / poids jusqu'à (et y compris) 30 % en poids / poids. Par exemple, le solide du composant (b) constitue de 10 à 25 % en poids / poids, par exemple 10 à 20 % en poids / poids, de préférence de 12 à 20 % en
30 poids / poids, mieux encore de 12 à 19 % en poids / poids, de 12 à 18 % en poids / poids, ou de 12 à 17 % en poids / poids. Par exemple, le solide

du composant (b) peut constituer de 14 à 20 % en poids / poids, de 14 à 19 % en poids / poids ou de 14 à 18 % en poids / poids, de 14 à 17 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention comme par exemple de 15 à 16,5 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention.

5 Le solide du composant (b) est de préférence du mannitol. Les présents inventeurs ont constaté qu'une formulation solide comprenant du PEG et du mannitol a une plus grande palatabilité qu'une formulation solide comprenant du PEG et pas de mannitol, même si de l'arôme est ajouté. Il a été constaté, en particulier, qu'un comprimé
10 comprenant du PEG et du mannitol demande nettement moins de lubrifiant ou de lubrification pendant la fabrication du comprimé qu'un comprimé comprenant du PEG et pas de mannitol. Un niveau élevé d'un lubrifiant dans un comprimé fait en général que le comprimé a un goût inacceptable. Le niveau réduit (ou l'absence) d'un lubrifiant par
15 comparaison avec un comprimé comprenant du PEG mais pas de mannitol donne une palatabilité améliorée (goût et sensation en bouche) à un comprimé à mâcher ou à sucer comprenant du PEG et du mannitol.

De manière typique, les formulations solides d'ingrédients secs sont fabriquées en recourant à une granulation par voie sèche
20 suivie par un poinçonnage à l'aide d'un équipement à poinçons et matrices. Dans une machine à poinçons et matrices, les ingrédients secs sont comprimés ensemble. Il a été constaté de manière surprenante qu'une formulation solide de l'invention comprenant du PEG et du mannitol dans les proportions spécifiées a une meilleure intégrité
25 structurale et est plus commode à fabriquer qu'une formulation solide comprenant du PEG et pas de mannitol, ou une proportion plus faible de mannitol. Les formulations solides de l'invention sont moins susceptibles de décalottage et feuilletage pendant la fabrication par poinçons et matrices que les formulations solides comprenant une plus petite
30 proportion de mannitol ou pas de mannitol. Les formulations solides qui sont décalottées ou feuilletées pendant le pressage à la matrice ne

conviennent pas pour être utilisées et deviennent des rebuts. Il a été constaté par les présents inventeurs qu'une formulation solide contenant entre 50 et 90 % en poids / poids de PEG et de 10 à 40 % en poids / poids de mannitol a de meilleures caractéristiques de pressage de comprimé qu'une formulation solide ne contenant pas de mannitol ou
5 contenant 10 % en poids / poids ou moins de mannitol, par exemple moins de 10 % de mannitol.

Le mannitol constitue de 10 à 40 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention. Dans une forme de réalisation préférée,
10 le mannitol constitue de 10 à 30 % en poids / poids de la formulation solide. Par exemple, le mannitol constitue de 10 à 25 % en poids / poids, par exemple 10 à 20 % en poids / poids, de préférence de 12 à 20 % en poids / poids, mieux encore de 12 à 19 % en poids / poids, de 12 à 18 % en poids / poids, ou de 12 à 17 % en poids / poids. Par exemple, le
15 mannitol peut constituer de 14 à 20 % en poids / poids, de 14 à 19 % en poids / poids ou de 14 à 18 % en poids / poids, de 14 à 17 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention. Le mannitol peut être prévu sous diverses formes physiques. Par exemple, le mannitol est disponible dans le commerce sous forme granulaire, de poudre ou
20 atomisée. Dans une forme de réalisation préférée, le mannitol est granulaire. Le mannitol est disponible dans le commerce auprès de plusieurs fournisseurs, y compris Merck, SPI Polyols Inc et Roquette.

Dans une forme de réalisation, le PEG et le mannitol sont présents dans un rapport pondéral de PEG:mannitol de 1,25:1 à 9:1 (par
25 exemple 3:1 à 9:1, ou 4:1 à 9:1), de préférence 2:1 à 7:1, de préférence 4:1 à 6:1 ou 4:1 à 8:1, par exemple 5:1 à 6:1. Dans des formes de réalisation préférées, le rapport du PEG au mannitol est de 5:1 ou plus ou moins.

L'intégrité structurale de la formulation solide est conservée
30 quand le mannitol est du mannitol granulaire. Il est surprenant que la formulation solide de l'invention soit aussi structuralement sûre avec du

mannitol granulaire. En général, on a constaté que le mannitol granulaire ne peut pas être utilisé avec des concentrations d'autres matières dépassant 25 % en poids (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Pharmaceutical Press, 2006, page 452). Les présents inventeurs ont

5 constaté que les formulations de l'invention, qui comprennent de 60 à 90 % en poids / poids de matières autres que du mannitol, sont faciles à fabriquer et ont une bonne intégrité structurale.

Il a également été constaté de manière surprenante qu'une formulation solide de l'invention comprenant du PEG et du mannitol dans

10 les proportions spécifiées est moins encline à coller à l'équipement à poinçons et matrices qu'une formulation solide comprenant du PEG et une proportion plus faible de mannitol, ou pas de mannitol. Ceci est particulièrement important quand on fabrique les formulations de la présente invention à l'échelon commercial, étant donné que

15 l'encrassement des machines de fabrication peut conduire à un arrêt de fabrication avec l'accroissement des coûts y afférents.

Des lubrifiants peuvent être inclus dans les formulations de comprimé pour réduire leur propension à coller au poinçon ou à la matrice après pressage à la matrice. Citons comme exemples de

20 lubrifiants le stéarate de magnésium, le stéarate de potassium, le talc, l'acide stéarique, le laurylsulfate de sodium, et la paraffine. On peut utiliser des mélanges de différents lubrifiants. Il a été constaté qu'une formulation solide de l'invention comprenant du PEG et du mannitol dans les proportions spécifiées requiert une proportion plus faible de lubrifiant

25 pour éviter de manière satisfaisante l'adhérence qu'un comprimé comprenant du PEG et une proportion plus faible de mannitol, ou pas de mannitol. De préférence, une formulation solide de l'invention comprend du lubrifiant dans une quantité de 2,0 % en poids / poids ou moins, par exemple 1,5 % en poids / poids, ou 1,0 % en poids / poids. Par exemple,

30 elle peut comprendre du lubrifiant dans une quantité de 0,1 à 0,9 % en poids / poids, par exemple de 0,2 à 0,8 % en poids / poids, de préférence

de 0,3 à 0,7 % en poids / poids. Par exemple, le lubrifiant est présent dans un rapport du solide du composant (b) (tel que du mannitol): au lubrifiant de 170:1 à 16:1, par exemple de 57:1 à 20:1. Un lubrifiant particulièrement préféré est le stéarate de magnésium. Si le lubrifiant est

5 du stéarate de magnésium, il est efficace pour éviter de manière satisfaisante l'adhérence quand il est utilisé à raison de moins de 1 % en poids / poids. En conséquence, dans une forme de réalisation, le comprimé de l'invention comprend en outre du stéarate de magnésium dans une quantité de 0,1 à 0,9 % en poids / poids, par exemple de 0,2 à

10 0,8 % en poids / poids, de préférence de 0,3 à 0,7 % en poids / poids, mieux encore de 0,5 % en poids / poids. Il est surprenant que le stéarate de magnésium soit efficace à ces niveaux étant donné qu'en général, le stéarate de magnésium est requis à raison de plus de 1 % dans des formulations comprenant du mannitol (Handbook of Pharmaceutical

15 Excipients, 5th Ed., Pharmaceutical Press, 2006, page 452).

Donc, la présente invention fournit une formulation solide pour administration sous la forme d'un solide, comprenant:

- (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à
- 20 10 000 Da;
- (b) 10 – 40 % en poids / poids de mannitol; et
- (c) 0,1 à 0,9 % (par exemple de 0,2 à 0,8 %, de 0,3 à 0,7 % comme par exemple 0,5 %) en poids / poids d'un lubrifiant comme du stéarate de magnésium.

25 Dans certaines formes de réalisation, le rapport mannitol:lubrifiant est de préférence de 10:1 ou plus, de préférence de 20:1 ou plus, par exemple de 25:1 ou plus comme par exemple de 30:1 ou plus (par exemple de 30:1 à 35:1 comme par exemple de 30,6:1 ou 32,4:1).

30 Dans une forme de réalisation, une formulation solide de l'invention ne comprend pas d'arôme ajouté. Dans une forme de

réalisation préférée, une formulation solide de l'invention comprend au moins un arôme. Des arômes appropriés sont disponibles chez divers fabricants et fournisseurs d'arômes, par exemple International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Royaume-Uni), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, Royaume-Uni, Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN, Royaume-Uni) ou S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, Royaume-Uni). Citons comme exemples d'arômes appropriés: orange, citron vert, citron, agrumes, chocolat, fruits tropicaux, aloe vera, menthe poivrée, thé, fraise, pamplemousse, cassis, ananas et vanille, framboise-citron, arôme de cola et des combinaisons de ceux-ci.

Les arômes préférés sont la menthe poivrée et l'arôme framboise-citron.

Un arôme peut faire partie intégrante d'une formulation solide, ou il peut être enduit sur sa surface.

Dans une forme de réalisation, l'arôme fait partie intégrante de la formulation solide. Dans une telle formulation solide, l'arôme constitue de préférence de 0,1 à 15 % en poids / poids de la formulation solide. Par exemple, l'arôme peut constituer de 0,1 à 5 % en poids / poids de la formulation solide, par exemple de 0,1 à 2,0 % en poids / poids, par exemple de 0,2 à 2,0 % en poids / poids. Quand l'arôme est de la menthe poivrée, il est de préférence présent à raison de 0,1 à 1,0 % en poids / poids, par exemple de 0,15 à 0,5 % en poids / poids. Ce niveau est particulièrement préféré quand le solide du composant (b) tel que du mannitol est présent à raison de 14 à 17 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention. Quand l'arôme est de l'arôme framboise-citron, il est de préférence présent à raison de 0,5 à 2,0 % en poids / poids, par exemple de 1,0 à 2,0 % en poids / poids, par exemple de 1,2 à 1,8 % en poids / poids. Ce niveau est particulièrement préféré quand le solide du composant (b) tel que du mannitol est présent

à raison de 14 à 17 % en poids / poids de la formulation solide de l'invention.

Dans une forme de réalisation, le solide du composant (b) tel que du mannitol et l'arôme sont, par exemple, présents dans un rapport solide:arôme de 170:1 à 3:1; quand l'arôme est de la menthe poivrée, le solide du composant (b) tel que du mannitol et l'arôme sont, de préférence, présents dans un rapport solide:arôme de 113:1 à 28:1. Quand l'arôme est de l'arôme framboise-citron, le solide du composant (b) tel que du mannitol et l'arôme sont, de préférence, présents dans un rapport solide du composant (b):arôme de 14:1 à 7:1.

Une formulation solide de l'invention peut comprendre un ou plusieurs édulcorants. Les édulcorants peuvent être à base de sucre. De préférence, ils ne sont pas à base de sucre. Les édulcorants préférés incluent l'aspartame, l'acésulfame de potassium (acésulfame K), le sacralose et la saccharine et / ou des combinaisons de ceux-ci. En variante, on peut préférer que les formulations de l'invention soient pratiquement exemptes d'édulcorants ajoutés, par exemple pour réduire au minimum le nombre des différents composants dans les formulations. Quand ils sont présents, les édulcorants peuvent, par exemple, être présents dans une quantité de 0,01 à 1 % en poids / poids. Mieux encore, un édulcorant peut être présent dans une quantité de 0,1 à 1 % en poids / poids. Le niveau d'édulcorant requis pour obtenir un goût satisfaisant peut dépendre de la présence, et de l'identité et de la quantité des autres composants de la formulation.

En général, il n'est pas nécessaire pour une formulation solide de l'invention de comprendre des agents conservateurs ou des antioxydants. Néanmoins, de faibles niveaux d'antioxydants ou d'agents conservateurs peuvent être inclus si nécessaire. On préfère que les formulations de la présente invention soient pratiquement exemptes d'agents de masquage du "goût salé", tels que des agents qui masquent le goût du sulfate de sodium, (autres que les arômes mentionnés dans le

présent document) et de sels d'acides non gras tels que des sels d'acides minéraux.

Une formulation solide de l'invention peut être d'une quelconque taille appropriée. Comme mentionné ci-dessus, un comprimé
5 doit être suffisamment grand pour fournir la quantité voulue de PEG à un sujet mais pas grand au point d'être inconfortable dans la bouche, difficile à mâcher ou sucer, ou difficile à emballer. Un comprimé peut, par exemple, avoir une masse de 0,5 à 10 g, mieux encore de 0,5 à 5 g, par exemple de 1,0 à 5,0 g, par exemple de 2,0 à 3,5 g, par exemple de 2,5 à
10 3,5 g. Dans une forme de réalisation, un comprimé de l'invention a une masse de 2,5 à 3,0 g, par exemple de 2,75 g. Pour certains usages, quand une plus grande quantité de PEG doit être administrée au sujet, un plus grand comprimé peut être commode, par exemple ayant une masse de 3 à 10 g, par exemple de 3 à 5 g, de 3 à 7 g, de 4 à 7 g, ou de
15 5 à 8 g, pour exemple de 4 à 7 g. Pour certains usages, quand une plus petite quantité de PEG doit être administrée au sujet, par exemple pour des usages pédiatriques, un plus petit comprimé peut être commode, par exemple ayant une masse de 0,5 à 2,0 g, par exemple de 1,0 à 1,75 g, par exemple de 1,25 à 1,50 g.

20 Une formulation solide de l'invention peut par conséquent être une formulation solide d'une masse de 2,0 à 3,5 g comprenant:

- (a) 1,00 – 3,15 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
- (b) 0,20 – 1,40 g de solide tel que du mannitol.

25 Une formulation solide de l'invention peut par conséquent être une formulation solide d'une masse de 2,5 à 3,5 g comprenant:

- (a) 1,25 – 3,15 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
- (b) 0,25 – 1,40 g de solide tel que du mannitol.

De manière similaire, une formulation solide de l'invention peut par conséquent être une formulation solide d'une masse de 1,0 à 1,75 g comprenant:

- 5 (a) 0,50 – 1,575 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
- (b) 0,10 – 0,70 g de solide tel que du mannitol.

Comme mentionné ci-dessus, un lubrifiant (par exemple du stéarate de magnésium) peut être présent dans une formulation solide de l'invention dans une quantité de 2 % en poids / poids ou moins, par
10 exemple de 1 % en poids / poids. Une formulation solide de l'invention d'une masse de 2,0 à 3,5 g peut par conséquent comprendre 0,07 g ou moins de lubrifiant, par exemple 0,35 g ou moins de lubrifiant. Par exemple, elle peut comprendre du lubrifiant dans une quantité de 0,002 à 0,0315 g, par exemple de 0,004 à 0,028 g, par exemple de 0,006 à
15 0,0245 g. Une plus grande formulation de l'invention d'une masse de 3,0 à 7,0 g peut comprendre 0,14 g ou moins de lubrifiant, par exemple 0,07 g ou moins de lubrifiant. Par exemple, elle peut comprendre du lubrifiant dans une quantité de 0,003 à 0,063 g, par exemple de 0,006 à 0,056 g, par exemple de 0,009 à 0,049 g. Une plus petite formulation de
20 l'invention d'une masse de 1,0 à 1,75 g peut comprendre 0,035 g ou moins de lubrifiant, par exemple 0,0175 g ou moins de lubrifiant. Par exemple, elle peut comprendre du lubrifiant dans une quantité de 0,001 à 0,01575 g, par exemple de 0,002 à 0,014 g, par exemple de 0,003 à 0,01225 g.

25 Comme mentionné ci-dessus, de l'arôme peut être présent dans une formulation solide de l'invention et, quand il est présent, il constitue de 0,1 à 15 % en poids / poids de la formulation solide. Une formulation solide de l'invention d'une masse de 2,0 à 3,5 g peut par conséquent comprendre de 0,002 à 0,525 g d'arôme, par exemple de
30 0,002 à 0,175 g, par exemple de 0,002 à 0,07 g, par exemple de 0,004 à 0,07 g d'arôme. Une plus grande formulation de l'invention d'une masse

de 3,0 à 7,0 g peut comprendre de 0,003 à 1,05 g d'arôme, par exemple de 0,003 à 0,35 g, par exemple de 0,003 à 0,14 g, par exemple de 0,006 à 0,14 g d'arôme. Une plus petite formulation de l'invention d'une masse de 1,0 à 1,75 g peut comprendre de 0,001 à 0,2625 g d'arôme, par
 5 exemple de 0,001 à 0,0525 g, par exemple de 0,001 à 0,021 g, par exemple de 0,002 à 0,021 g d'arôme.

Par exemple, une formulation solide de l'invention peut comprendre:

- 10 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da;
- (b) 10 – 30 % en poids / poids de solide tel que du mannitol;
- (c) 0,1 – 2,0 % en poids / poids de lubrifiant; et
- (d) 0,1 – 15 % en poids / poids d'arôme.

15 Dans une forme de réalisation, une formulation solide de l'invention comprend:

- (a) 70 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 8 000 Da;
- 20 (b) 10 – 25 % en poids / poids de solide tel que du mannitol;
- (c) 0,1 – 1,5 % en poids / poids de stéarate de magnésium; et
- (d) 0,1 – 2,0 % en poids / poids d'arôme.

Par exemple, une formulation solide de l'invention comprend:

- 25 (a) 75 – 89 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 4 000 Da;
- (b) 10 – 20 % en poids / poids de solide tel que du mannitol;
- (c) 0,2 – 0,8 % en poids / poids de stéarate de magnésium; et
- 30 (d) 0,1 – 1,0 % en poids / poids d'arôme.

Par exemple, une formulation solide de l'invention peut comprendre:

- (a) 1,00 – 3,15 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da;
- 5 (b) 0,20 – 1,40 g de solide tel que du mannitol;
- (c) 0,002 – 0,07 g de lubrifiant; et
- (d) 0,002 – 0,525 g d'arôme.

Dans une forme de réalisation, une formulation solide de l'invention comprend:

- 10 (a) 1,40 – 3,15 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 8 000 Da;
- (b) 0,20 – 0,875 g de solide tel que du mannitol;
- (c) 0,002 – 0,0525 g de stéarate de magnésium; et
- (d) 0,002 – 0,07 g d'arôme.

15 Par exemple, une formulation solide de l'invention comprend:

- (a) 1,5 – 3,115 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 4 000 Da;
- (b) 0,20 – 0,70 g de solide tel que du mannitol;
- 20 (c) 0,004 – 0,016 g de stéarate de magnésium; et
- (d) 0,002 – 0,035 g d'arôme.

Par exemple, une formulation solide de l'invention comprend:

- 25 (a) 2273 à 2284 mg de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 4 000 Da;
- (b) 420 à 446 mg de solide tel que du mannitol;
- (c) 13,5 à 13,75 mg de stéarate de magnésium; et
- (d) 11 à 42 mg d'arôme tel que menthe poivrée ou arôme framboise/citron.

30 Les formulations de l'invention peuvent être emballées d'une quelconque manière commode. Par exemple, une pluralité d'unités

(par exemple comprimés) de la formulation solide de la présente invention (comme 5, 10, 15 ou 20) peuvent être emballées de manière conventionnelle dans l'industrie des compléments vitaminés. Par exemple, elles peuvent être emballées dans un tube (comme un tube en PTFE) équipé d'un moyen de fermeture amovible et remplaçable, par exemple un bouchon. En variante, les formulations solides de l'invention peuvent être fournies dans un bocal ou autre récipient équipé d'un couvercle amovible et remplaçable, ou dans un sachet ou dans un emballage (par exemple un emballage en feuille). Un dessiccatif est de préférence également présent. En variante, elles peuvent être emballées dans un emballage blister. Dans une forme de réalisation, les formulations solides sont emballées dans un tube, un bocal, un sachet, une enveloppe ou un autre récipient sans emballage autour des unités individuelles (par exemple comprimés). En option, les unités individuelles de formulations solides de la présente invention peuvent avoir un emballage. Dans une forme de réalisation préférée, 30 unités de la formulation de la présente invention sont fournies réparties dans trois tubes (par exemple 10 unités par tube) ou autre emballage avec le mode d'emploi. Des unités de la présente invention peuvent aussi être fournies dans un sachet de recharge permettant aux tubes obtenus précédemment d'être à nouveau remplis avec des unités de l'invention.

Les formulations de l'invention peuvent être prises seules telles que présentées et mâchées ou sucées par un sujet. Il n'est pas nécessaire pour un sujet de prendre de l'eau ou une autre boisson avec la formulation solide. Certains sujets peuvent souhaiter boire de l'eau ou un autre liquide avec une formulation solide de l'invention ou peu après l'avoir pris de manière à faciliter son absorption. L'emballage commode et l'absence de nécessité de prendre de l'eau ou une autre boisson accroissent grandement la commodité des formulations solides pour les sujets par comparaison avec d'autres formes de produits à base de PEG actuellement sur le marché. Les formulations de la présente invention

peuvent être consommées avant de manger un repas ou une collation, en même temps qu'un repas ou une collation ou après un repas ou une collation.

Dans une forme de réalisation, une formulation solide de l'invention peut être utilisée pour prévenir les troubles gastro-intestinaux. La formulation peut en particulier être bénéfique pour maintenir une bonne santé, en particulier pour maintenir une bonne santé gastro-intestinale. Elle peut, par exemple, prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation, prévenir la constipation et permettre un transit gastro-intestinal régulier. La formulation solide de l'invention peut être utilisée pour promouvoir le ramollissement des selles, accroître le poids des selles et / ou augmenter la fréquence des selles chez des sujets sains. L'amélioration de ces caractéristiques peut conduire à une sensation accrue de bien-être.

L'invention fournit donc un procédé de prévention des troubles gastro-intestinaux chez un sujet sain, par exemple pour ramollir les selles, accroître le poids des selles et / ou augmenter la fréquence des selles, prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation ou prévenir la constipation chez un sujet sain, comprenant l'administration d'une formulation solide selon l'invention. En particulier, elle fournit un procédé de prévention non thérapeutique des troubles gastro-intestinaux chez un sujet sain, par exemple pour ramollir les selles, accroître le poids des selles et / ou augmenter la fréquence des selles, prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation ou prévenir la constipation chez un sujet sain.

Tel qu'utilisé dans le présent document, le terme "non thérapeutique" et des variations grammaticales de celui-ci signifie que les formulations de la présente invention n'ont pas un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique mesurable sur le corps.

Les formulations de la présente invention peuvent en particulier convenir pour des sujets de plus de 50 ans, par exemple de

plus de 60, 65 ou 70 ans. Les sujets sains de la présente invention peuvent être ceux qui sont particulièrement prédisposés à des épisodes de constipation et souhaitent retarder ou réduire la fréquence de ces épisodes ou empêcher le début d'une constipation. Ce faisant, les
5 formulations de la présente invention peuvent réduire la nécessité pour ces sujets d'avoir recours à des mesures plus interventionnistes pour traiter la constipation telles que l'utilisation de laxatifs. Les formulations de l'invention peuvent également empêcher les efforts de défécation, ce qui peut être particulièrement bénéfique pour des sujets qui sont sains
10 (c'est-à-dire qui vont à la selle normalement) mais sont hypersensibles quand de tels efforts comportent un degré de risque pour le sujet.

Les sujets de la présente invention sont des mammifères et typiquement des êtres humains.

Dans une forme de réalisation, le sujet prend typiquement
15 jusqu'à 6 g (ou environ 6 g) par jour de PEG, par exemple de 2 à 6 g par jour, par exemple de 3 à 5 g par jour, par exemple de 4 à 6 g par jour. Dans une forme de réalisation, la formulation est exempte de composants d'une nature et quantité ayant un effet laxatif. Le PEG n'est pas considéré comme ayant une activité laxative significative chez un
20 adulte quand il est pris à raison de 6 g par jour. Les composants mannitol, arôme et lubrifiant ne sont pas non plus considérés comme ayant une activité laxative significative aux niveaux journaliers auxquels ils sont prévus quand la formulation fournit jusqu'à 6 g de PEG par jour. Pour une formulation solide de 2,0 à 3,5 g de masse totale et comprend
25 85 % de PEG en poids / poids, il peut être recommandé à un sujet sain de prendre 1 ou 2, ou 1, 2 ou 3 par jour (pour fournir jusqu'à 6 g ou environ 6 g de PEG par jour). Pour une plus petite formulation solide (de, par exemple, 1,0 à 1,75 g de masse totale), il peut être recommandé à un sujet sain de prendre de 1 à 6 par jour, par exemple de 2 à 5 par jour
30 (pour fournir jusqu'à environ 6 g ou environ 6 g de PEG par jour). Inversement, pour une plus grande formulation (de, par exemple, 3,0 à

7,0 g de masse totale), il peut être recommandé à un sujet sain de prendre 1 ou 2 par jour (pour fournir jusqu'à environ 6 g ou environ 6 g de PEG par jour).

Les formulations de la présente invention sont
5 particulièrement appropriées pour permettre au sujet de consommer jusqu'à 6 g (ou environ 6 g) de PEG sur une base chronique. De préférence, les formulations de la présente invention permettent à un sujet sain de consommer de 4 à 5 g (par exemple 4 g ou environ 4 g) de PEG par jour. Une telle quantité de PEG, prise sur une base chronique
10 (par exemple journalière), présente les avantages mentionnés *ci-dessus* en termes de prévention des troubles gastro-intestinaux, (en particulier ceux liés à la défécation), et de maintien de la santé gastro-intestinale sans provoquer des perturbations gastro-intestinales excessives (par exemple la diarrhée). Bien que la consommation d'une quantité plus
15 élevée de PEG (par exemple 10 g ou plus) sur une base chronique puisse être efficace en termes de prévention ou, en fait, de traitement des troubles du système gastro-intestinal, une telle quantité risque de produire des perturbations gastro-intestinales indésirables. Comme mentionné *ci-dessus*, si les sujets consommant de telles quantités
20 élevées de PEG sont par ailleurs sains, il se peut qu'ils soient plus susceptibles d'arrêter la consommation indépendamment de tout avantage à continuer, si cette consommation est inconfortable, incommode ou autrement déplaisante.

Par conséquent, la présente invention fournit une
25 formulation solide pour prévenir les troubles gastro-intestinaux ou maintenir la santé gastro-intestinale comme décrit *ci-dessus* chez un sujet sain, laquelle formulation est d'une taille qui n'est pas trop grande afin de ne pas être inconfortable à consommer, a une bonne sensation en bouche et est facile à fabriquer, mais fournit toutefois une quantité
30 efficace de PEG sans qu'il soit nécessaire de consommer un nombre tel d'unités de la formulation qu'il en est gênant. Ce faisant, la formulation de

la présente invention permet l'utilisation chronique sur une base journalière ou autre base régulière par un sujet sain.

Donc, la présente invention fournit une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide (de préférence ayant
5 une masse de 1,0 à 5,0 g) à un sujet sain (tel qu'un être humain) à utiliser dans un procédé de prévention des troubles gastro-intestinaux ou de maintien de la santé gastro-intestinale, par exemple pour ramollir les selles, accroître le poids des selles et / ou augmenter la fréquence des selles, prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour
10 faciliter la défécation ou prévenir la constipation,

dans laquelle la formulation comprend:

- (a) 50 – 90 % en poids / poids (par exemple de 60 à 90 % en poids / poids, de préférence de 70 à 90 % en poids / poids, mieux encore de 70 à 89 % en poids / poids, par exemple
15 de 75 à 89 % en poids / poids, par exemple de 78 à 89 % en poids / poids, de 80 à 85 % en poids / poids, de 81 à 85 % en poids / poids, de 80 à 84 % en poids / poids, de 82 à 84 % en poids / poids) de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
20
- (b) 10 – 40 % en poids / poids (par exemple de 10 à 25 % en poids / poids, de 10 à 20 % en poids / poids, de préférence de 12 à 20 % en poids / poids, mieux encore de 12 à 19 % en poids / poids, de 12 à 18 % en poids / poids, ou de 12 à
25 17 % en poids / poids, par exemple de 14 à 20 % en poids / poids, de 14 à 19 % en poids / poids ou de 14 à 18 % en poids / poids, de 14 à 17 % en poids / poids) d'un solide tel que du mannitol; conjointement avec
- (c) un lubrifiant optionnel, un arôme optionnel et / ou un
30 édulcorant optionnel comme décrit ci-dessus; et

dans laquelle le procédé comprend l'administration de ladite formulation de sorte que le sujet consomme jusqu'à 6 g (ou environ 6 g) de PEG par jour.

De préférence, ledit procédé comprend l'administration de
5 ladite formulation de sorte que le sujet consomme entre 2 g et 6 g, par exemple de 2 g à 5,5 g par jour. De préférence, ledit procédé est exécuté sur une base journalière ou sur une base d'un jour sur deux. De préférence, le procédé est exécuté sur une période d'au moins deux semaines, de préférence d'au moins un mois calendrier, mieux encore
10 d'au moins 6 mois calendrier consécutifs ou d'au moins 12 mois calendrier consécutifs ou d'au moins 24 ou d'au moins 36 mois calendriers consécutifs.

La présente invention fournit également un comprimé comprenant 2 g de PEG 3350 ou environ 2 g et un arôme framboise-
15 citron ou menthe pour prévenir les troubles gastro-intestinaux, prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation, prévenir la constipation et permettre un transit gastro-intestinal régulier. Le sujet peut consommer de 1 à 2 comprimés par jour. Le comprimé peut faire partie d'un emballage multicomprimé de, par exemple, trente
20 comprimés. Un emballage multicomprimé, par exemple une boîte en carton, peut en outre être divisée en contenants ou peut elle-même contenir des contenants comprenant chacun, par exemple, dix comprimés; par exemple, une boîte en carton peut contenir trois tubes contenant chacun dix comprimés. Le(s) contenant(s), tels que les tubes,
25 ont de préférence des sceaux d'inviolabilité. L'emballage et / ou le(s) contenant(s) contien(nen)t de préférence en outre un mode d'emploi des formulations. Le mode d'emploi indique de préférence au sujet de placer les comprimés individuels dans la bouche et soit de mâcher soit de sucer jusqu'à ce qu'ils soient entièrement dissous; en option, un verre d'eau
30 peut être bu pour aider au procédé.

Le PEG a également été décrit comme étant efficace dans la prévention du cancer du côlon et / ou du rectum (voir EP1124566). Selon une autre forme de réalisation, une formulation solide de l'invention peut être utilisée comme une composition à base de PEG pour traiter et

5 prévenir le cancer du côlon et / ou du rectum (par exemple le cancer colorectal). Il est également prévu un procédé de traitement et de prévention du cancer du côlon et / ou du rectum chez un sujet comprenant l'administration au sujet d'une formulation solide de l'invention. Des quantités journalières appropriées de PEG pour être

10 efficaces dans cette forme de réalisation sont par exemple de 8 à 50 g de PEG par jour. Pour arriver à la quantité voulue de PEG, on peut administrer à un sujet un nombre approprié de formulations solides de l'invention d'une teneur en PEG appropriée. Le nombre de formulations solides requis dépend de la concentration de PEG dans les formulations

15 et de la masse de chaque formulation solide. Une réduction de la quantité totale de PEG dans chaque formulation solide entraîne une augmentation au prorata du nombre de formulations solides qu'un sujet devra prendre.

Dans cette forme de réalisation, les formulations solides de

20 l'invention sont de préférence pratiquement exemptes de composants d'une nature et quantité ayant un effet laxatif, autres que le PEG et / ou le mannitol.

Il sera apparent pour le lecteur de ce fascicule que le terme "comprenant" et des variations grammaticales de celui-ci, en rapport

25 avec les formes de réalisation décrites *ci-dessus*, peuvent à la place être "consistant essentiellement en" ou "consistant en".

EXEMPLES**Exemple 1 : Comparaison de comprimés de PEG sans mannitol avec des comprimés de PEG contenant du mannitol**

Les comprimés décrits dans le tableau 1a ont été préparés.

- 5 Les matériaux ont été distribués et puis mélangés dans un sac. Les quantités de formule unitaire ont été comprimées sur une machine Manesty D à vitesse de fabrication normale et avec poinçons et matrices en acier inoxydable standard d'un diamètre à plat de 22 mm et bord chanfreiné et inserts en PTFE. Les propriétés des comprimés ont été
- 10 notées et elles sont reprises dans le tableau 1b ci-dessous. Dans les tableaux, * désigne des exemples comparatifs.

- On voit dans les tableaux 1a et 1b que le comprimé 1A, constitué uniquement de PEG, a collé aux poinçons et était décalotté et écaillé. Il a été possible de réduire le décalottage et l'écaillage dans une
- 15 certaine mesure en ajoutant du stéarate de magnésium, comme on le voit dans les comprimés 1B, 1C et 1D. Cependant, les comprimés contenant du stéarate de magnésium n'avaient pas bon goût et la dureté était insuffisante, en particulier avec les quantités plus élevées de stéarate de magnésium dans les comprimés 1C et 1D. Par contre, le
- 20 comprimé 1E qui contient du mannitol avait meilleur goût, une bonne dureté et était bien fabriqué avec seulement un décalottage minimal.

- On voit que l'ajout de mannitol fournit un comprimé qui présente de bonnes caractéristiques de traitement avec seulement 0,5 % en poids / poids de lubrifiant stéarate de magnésium. On voit
- 25 également qu'un goût plaisant est obtenu dans le comprimé contenant du mannitol, ce qui n'est pas obtenu dans les comprimés sans mannitol.

Tableau 1a - Composition des comprimés 1A à 1E

Composant	Comprimé 1A*		Comprimé 1B*		Comprimé 1C*		Comprimé 1D		Comprimé 1E	
	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg
Poids moléculaire moyen du PEG 3000-4000	3000 mg (100 %)	5,00 kg	2985 mg (99,5 %)	4,98 kg	2700 mg (90 %)	4,50 kg	2400 mg (80 %)	4,00 kg	2535 mg (80)	4,23 kg
Mannitol	-	-	-	-	-	-	-	-	450 mg (15 %)	0,75 kg
Stéarate de magnésium	-	-	15 mg (0,5 %)	0,03 kg	300 mg (10,0 %)	0,5 kg	600 mg (20 %)	1,00 kg	15 mg (0,5 %)	0,03 kg
Poids total	3000 mg		3000 mg		3000 mg		3000 mg		3000 mg	

- 28 -

Tableau 1b - Propriétés des comprimés 1A à 1E

Facilité de fabrication	Décalottage, écaillage et adhérence aux poinçons	dureté et poids insuffisants. Difficulté à comprimer.	Un certain décalottage. Difficulté à comprimer.	Impossibilité de former le comprimé	Léger décalottage
Goût	Mauvais goût	Mauvais goût	Mauvais goût		Meilleur goût
Dureté	6,37 -13,59 kg	2,47 -5,60 kg	0,7 -1,8 kg		0,4 -6,1 kg

Exemple 2 : Comparaison de comprimés contenant différents % en poids / poids de mannitol

Les comprimés décrits dans le tableau 2 ont été préparés en combinant les ingrédients secs et en les comprimant dans une machine à poinçons et matrices. Pour les comprimés 2A à 2C, la machine était une Manesty 16 poinçons à poinçons et matrices en acier inoxydable standard avec diamètre à plat de 22 mm et bord chanfreiné avec inserts en PTFE et vulcalon de I Holland Ltd. Pour les comprimés 2D et 2E, les quantités de formule unitaire ont été comprimées sur une machine Manesty D à vitesse de fabrication normale et avec un poinçon et une matrice en acier inoxydable standard avec un diamètre à plat de 22 mm et bord chanfreiné. Les propriétés des comprimés ont été notées et elles sont reprises dans le tableau 2b ci-dessous. Dans les tableaux, * désigne des exemples comparatifs.

Le comprimé 2A avec un goût acceptable. Cependant, les comprimés étaient enclins à adhérer à la machine à fabriquer les comprimés, et des nombreux comprimés étaient décalottés ou feuilletés, les rendant inutilisables. Le comprimé 2B contenait le même arôme que le comprimé 2A, mais plus de mannitol (15,3 % contre 9,1 % dans 2A) et moins d'arôme (1,5 % contre 5,4 %). Le comprimé 2B avait un goût acceptable et il n'y a eu aucune indication d'adhérence à la machine à fabriquer des comprimés, ou de décalottage ou de feuilletage des comprimés. Le comprimé 2C contient des quantités de PEG, mannitol et stéarate de magnésium similaires à celles du comprimé 2B, mais l'arôme était la menthe poivrée. Il présente les mêmes caractéristiques que le comprimé 2B. Le comprimé 2D ne contenait aucun arôme et contenait 10 % de mannitol. Il ne présentait ni décalottage ni adhérence et seulement une petite quantité d'écaillage. Le comprimé 2E ne contenait pas d'arôme et contenait 40 % de mannitol. Il présentait de bonnes caractéristiques de fabrication. Les comprimés 2D et 2E avaient un goût fade par comparaison avec les comprimés 2A à 2C. Cela est très

probablement dû à l'absence d'arôme. Le goût n'était toutefois pas déplaisant. Les comprimés 2F à 2H présentaient tous de bonnes caractéristiques de fabrication et avaient un goût acceptable.

- 5 On voit qu'un comprimé contenant de 59,5 à 89,5 % en poids / poids de PEG (en particulier 82,7 ou 82,9 % en poids / poids de PEG) et de 10 à 40 % en poids / poids de mannitol (en particulier 15,3 ou 16,2 % en poids / poids de mannitol) a des meilleures caractéristiques de facilité de fabrication qu'un comprimé contenant 85,0 % de PEG et 9,1 % de mannitol.

Tableau 2a - Composition des comprimés 2A à 2E

Composant	Comprimé 2A*		Comprimé 2B			Comprimé 2C			Comprimé 2D		Comprimé 2E	
	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	lot de 255 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	lot de 255 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg
Poids moléculaire moyen de PEG 3000-4000	2339 mg (85,0 %)	4,25 kg	2273,7 mg (82,7 %)	4,144 kg	211 kg	2284 mg (82,9 %)	4,155 kg	212 kg	2685 mg (89,5 %)	4,48 kg	1785 mg (59,5 %)	2,98 kg
Mannitol	250 mg (9,1 %)	0,45 kg	420,75 mg (15,3 %)	0,765 kg	39 kg	446 mg (16,2 %)	0,810 kg	41 kg	300 mg (10 %)	0,50 kg	1200 mg (40 %)	0,75 kg
Stéarate de magnésium	13,75 mg (0,5 %)	0,03 kg	13,75 mg (0,5 %)	0,025 kg	1 kg	13,75 mg (0,5 %)	0,025 kg	1 kg	15 mg (0,5 %)	0,03 kg	15 mg (0,5 %)	0,03 kg
Arôme	150 mg (5,4 %) (frambois e-citron)	0,27 kg	41,8 mg (1,5 %) (frambois e-citron)	0,075 kg	4 kg	11 mg (0,4 %) (menthe poivrée)	0,020 kg	1 kg	-	-	-	-
Poids total	2752,75 mg		2749,3 mg			2754,75 mg			3000 mg		3000 mg	

Tableau 2a (cont)

Composant	Comprimé 2F		Comprimé 2G		Comprimé 2H	
	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg
Poids moléculaire moyen de PEG 3000-4000	2270 mg (79 %)	3,96 kg	2045 mg (74 %)	3,705 kg	1900 mg (69 %)	3,46 kg
Mannitol	574 mg (20 %)	1,0 kg	690 mg (25 %)	1,25 kg	827 mg (30 %)	1,5 kg
Stéarate de magnésium	14 mg (0,49 %)	0,025 kg	14 mg (0,5 %)	0,025 kg	14 mg (0,5 %)	0,025 kg
Arôme	11 mg (Menthe poivrée) (0,38 %)	0,02 kg	11 mg (menthe poivrée) (0,4 %)	0,02 kg	11 mg (Menthe poivrée) (0,4 %)	0,02 kg
Poids total	2870 mg	5,0 kg	2760 mg	5,0 kg	2756 mg	5,0 kg

Tableau 2b - Propriétés des comprimés 2A à 2E

Facilité de fabrication	Un peu de décalottage, d'écaillage et d'adhérence aux poinçons	Fabrication fiable avec décalottage, écaillage ou adhérence minime à l'échelle de 255 kg. Bons poids et bonne dureté dans le lot à l'échelle de 5 kg.	Fabrication fiable avec décalottage, écaillage ou adhérence minime à l'échelle de 255 kg. Ni adhérence ni décalottage; bon contrôle de poids et de dureté; bonne apparence à l'échelle de 5 kg.	Un peu de décalottage des comprimés mais acceptable. Poids et dureté adéquats.	Bon contrôle, bonne apparence.
Goût	Goût acceptable	Goût acceptable	Goût acceptable	Fade	Fade
Dureté	Non mesurée	8,95-14,29 kg (mesurée pour lot de 5 kg)	6,34-9,19 kg (mesurée pour lot de 5 kg)	4,42-7,34 kg	5,96-10,2 kg

Tableau 2b (cont) - Propriétés des comprimés 2F à 2H

Facilité de fabrication	Apparence du comprimé bonne, aucun décalottage	Apparence du comprimé bonne, aucun décalottage	Apparence du comprimé bonne, aucun décalottage
Goût	Goût acceptable	Goût acceptable	Goût acceptable
Dureté	6,28-14,4 kg	5,12-7,5 kg	7,27 kg – 10,15 kg

Exemple 3 : Comparaison des comprimés contenant du mannitol et différents % en poids / poids de stéarate de magnésium

- Les comprimés décrits dans le tableau 3a ont été préparés. Les matériaux ont été distribués et puis mélangés dans un sac. Les
- 5 quantités de formule unitaire ont été comprimées sur une machine Manesty D à vitesse de fabrication normale et avec un poinçon et une matrice en acier inoxydable standard avec un diamètre à plat de 22 mm et bord chanfreiné et inserts en PTFE. Les propriétés des comprimés ont été notées et elles sont reprises dans le tableau 3b ci-dessous. Dans les
- 10 tableaux, * désigne des exemples comparatifs.

On voit dans les tableaux 3a et 3b que les comprimés contenant du PEG et 15 % en poids / poids de mannitol et 0,2 %, 0,5 % ou 5,0 % en poids / poids de stéarate de magnésium ont de bonnes propriétés de fabrication et un goût acceptable.

Tableau 3a – Composition des comprimés 3A à 3C

Composant	Comprimé 3A		Comprimé 3B		Comprimé 3C	
	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg	Formule unitaire	mélange en sac de 5 kg
Poids moléculaire moyen du PEG 3000-4000	2544 mg (84,8 %)	4,24 kg	2400 mg (80 %)	4,0 kg	2535 mg (84,5 %)	4,23 kg
Mannitol	450 mg (15 %)	0,75 kg	450 mg (15 %)	0,75 kg	450 mg (15 %)	0,75 kg
Stéarate de magnésium	6 mg (0,2 %)	0,01 kg	150 mg (5 %)	0,25 kg	15 mg (0,5 %)	0,03 kg
Arôme	-	-	-	-	-	-
Poids total	3000 mg		3000 mg		3000 mg	

- 35 -

Tableau 3b – Propriétés des comprimés 3A à 3C

Facilité de fabrication	Comprimés bons, aucun décalottage	Comprimés bons	Léger décalottage
Goût	Goût fade	Goût fade, légèrement artificiel	Meilleur goût
Dureté	5,4-11,0 kg	4,42-7,34 kg	0,4-6,1 kg

Exemple 4: Comparaison de divers arômes de comprimés de PEG + mannitol

Des comprimés analogues aux comprimés de l'exemple 2 avec divers arômes ont été préparés en combinant les ingrédients secs et en les comprimant dans une machine à poinçons et matrices. La machine était une machine Manesty D 16 poinçons avec poinçons et matrices en acier inoxydable standard avec un diamètre à plat de 22 mm et bord chanfreiné avec inserts en PTFE et vulcalon de I Holland Ltd.

- 10 Les comprimés ont été fournis à un panel de goûteurs. Il leur a été demandé de goûter chacun des comprimés et de leur attribuer un score en mettant l'accent sur l'arôme, l'échelle allant de 1 (déplaisant) à 5 (plaisant). Il y avait 22 goûteurs et leurs scores ont été additionnés. On a constaté que les comprimés aromatisés à la menthe poivrée (score = 65) et les comprimés aromatisés framboise-citron (score = 87) étaient préférés aux comprimés aromatisés au citron vert (score = 37) et les comprimés aromatisés à l'orange (score = 23).

Exemple 5 : Comparaison de comprimés contenant divers autres solides.

Des comprimés contenant des solides autres que du mannitol ont été préparés de la même manière que les comprimés de l'exemple 2 ci-dessus. La composition et les propriétés de ces comprimés sont notées dans les tableaux 5a et 5b ci-dessous.

Tableau 5a – Comparaison de solides alternatifs

Composant	Comprimé 5A Quantité unitaire / mélange de 5 kg	Comprimé 5B Quantité unitaire / mélange de 5 kg	Comprimé 5C Quantité unitaire / mélange de 5 kg
Poids moléculaire moyen de PEG 3000-4000	2276 mg / 4,145 kg (83 %)	2279 mg / 4,145 kg (83 %)	2280 mg / 4,145 kg
Solide	<u>Sorbitol</u> 445 mg / 0,81 kg (16,2 %)	<u>Lactose / Féculé¹</u> 446 mg / 0,81 kg (16,2 %)	<u>Xylitol</u> 446 mg / 0,81 kg
Stéarate de magnésium	14 mg / 0,025 kg (0,51 %)	14 mg / 0,025 kg (0,51 %)	14 mg / 0,025 kg (0,51 %)
Arôme	11 mg / 0,02 kg (0,40 %)	11 mg / 0,02 kg (0,40 %)	11 mg / 0,02 kg (0,40 %)
Poids total	2746 mg / 5,0 kg	2753 mg / 5,0 kg	2750 mg / 5,0 kg

- 5 1. Le composé de lactose / féculé, StarLac® (Roquette Pharma, Northants, RU) est un composé atomisé consistant en 85 % de monohydrate d'alpha-lactose (Ph. Eur. /USP-NF) et 15 % de féculé de maïs (Ph. Eur. /USP-NF) matière sèche.

Tableau 5b – Propriétés des comprimés 5A à 5C

Facilité de fabrication	Apparence des comprimés bonne, aucun décalottage	Apparence des comprimés bonne, aucun décalottage	Apparence des comprimés bonne, aucun décalottage
Goût	Avaient un goût acceptable mais n'avaient pas l'agréable sensation en bouche des comprimés de mannitol.	Bonne dureté, goût fade	Avaient un goût acceptable mais comprimés trop mous
Dureté	6,97 -10,09 kg	4,13 -9,4 kg	4,67 -7,99 kg

Exemple 6 - Comparaison de comprimés contenant d'autres solides divers.

Des comprimés contenant des solides autres que du mannitol ont été préparés de la même manière que les comprimés de l'exemple 2 *ci-dessus*. La composition et les propriétés de ces comprimés sont notées dans les tableaux 6a et 6b ci-dessous.

Tableau 6a – Comparaison des solides alternatifs

Composant	Comprimé 6A Quantité unitaire / mélange de 5 kg	Comprimé 6B Quantité unitaire / mélange de 5 kg	Comprimé 6C Quantité unitaire / mélange de 5 kg
Poids moléculaire moyen de PEG 3000-4000	2279 mg / 4,145 kg (82,9%)	2279 mg / 4,145 kg (82,9%)	2263 mg / 4,145 kg (82,9%)
Solide	<u>Lactose</u> 445 mg / 0,810 kg (16,2 %)	<u>Dextrate</u> ¹ 440 mg / 0,800 kg (16,0 %)	<u>Cellulose</u> ² 442 mg / 0,810 kg (16,2 %)
Stéarate de magnésium	14 mg / 0,025 kg (0,5 %)	14 mg / 0,025 kg (0,50 %)	13,6 mg / 0,025 kg (0,5 %)
Arôme	11 mg / 0,020 kg (0,4 %)	11 mg / 0,020 kg (0,4 %)	11 mg / 0,020 kg (0,4 %)
Poids total	2750 mg / 5,0 kg	2746 mg / 4,99 kg	2730 mg / 5,0 kg

10 ¹ Emdex®, disponible chez JRS Pharma, Rosenberg, Allemagne.

² Avicel®, cellulose microcristalline, disponible chez FMC biopolymers, Philadelphia, USA.

Tableau 6b – Propriétés des comprimés 6A à 6C

Facilité de fabrication	Apparence des comprimés bonne, aucun décalottage, bonne dureté	Apparence des comprimés bonne, un peu de décalottage	Apparence des comprimés bonne, aucun décalottage
Goût	Goût acceptable mais très fade	Goût plaisant mais très mou	Goût déplaisant
Dureté	5,2 -13,6 kg	5,4 -11,9 kg	7,1 -13,4 kg

REVENDEICATIONS:

1. Formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- 5 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
(b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide.

2. Formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- 10 (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
(b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide sélectionné dans le groupe: sorbitol, lactose, dextrates, cellulose, xylitol,
15 maltitol, mannitol.

3. Formulation solide de la revendication 2, dans laquelle le groupe comprend en outre du lactose et de la fécule (par exemple un composé comprenant du monohydrate de lactose et de la fécule de maïs tel que Starlac®).

20 4. Formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- (a) 50 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da; et
25 (b) 10 – 40 % en poids / poids d'un solide sélectionné parmi le sorbitol, le lactose, le lactose et la fécule (par exemple un composé comprenant du monohydrate de lactose et de la fécule de maïs tel que Starlac®), les dextrates, la cellulose, le xylitol, le maltitol et le mannitol.

30 5. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente comprenant de 82 à 84 % en poids / poids de PEG.

6. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente comprenant de 10 à 20 % en poids / poids de solide du composant (b).

5 7. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente, dans laquelle le solide du composant (b) est du mannitol, (par exemple du mannitol granulaire), du xylitol, du lactose et de la féculé, ou du sorbitol.

8. Formulation solide de la revendication 7, dans laquelle le solide du composant (b) est du mannitol, par exemple du
10 mannitol granulaire.

9. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente, dans laquelle le PEG a un poids moléculaire moyen compris entre 3 000 et 4 100 Da.

15 10. Formulation solide de la revendication 9, dans laquelle le PEG a un poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 4 000 Da.

11. Formulation solide de l'une quelconque des
20 revendications 1 à 8, comprenant:

- (a) 70 – 90 % en poids / poids de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000 Da;
- (b) 10 – 20 % en poids / poids du solide tel que du mannitol;
- 25 (c) 0 – 2,0 % en poids / poids de lubrifiant; et
- (d) 0 – 2,0 % en poids / poids d'arôme.

12. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente, comprenant du PEG et du mannitol dans un rapport pondéral de PEG : mannitol = 3:1 à 9:1.

13. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente comprenant un lubrifiant dans une quantité de 2,0 % en poids / poids ou moins, par exemple de 0,2 à 0,8 % en poids / poids, par exemple de 0,5 % en poids / poids.

5 14. Formulation solide telle que revendiquée dans la revendication 13, dans laquelle le lubrifiant est du stéarate de magnésium.

15. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente comprenant un arôme.

10 16. Formulation solide telle que revendiquée dans la revendication 15, dans laquelle l'arôme est de la menthe poivrée, de préférence présente à raison de 0,1 à 1 % en poids / poids (par exemple 0,4 % en poids / poids), ou de la framboise-citron, de préférence présente à raison de 0,5 à 2 % en poids / poids (par exemple 1,5 % en
15 poids / poids).

17. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente qui est pratiquement exempte d'électrolytes (par exemple chlorure de sodium, bicarbonates tels que bicarbonate de sodium, sulfates tels que sulfate de sodium, ou phosphates).

20 18. Formulation solide d'une quelconque revendication précédente qui a une masse de 0,5 à 10 g, par exemple de 1,0 à 5,0 g.

19. Formulation solide telle que revendiquée dans la revendication 18 qui a une masse de 2,0 à 3,5 g et comprend:

(a) 1,00 – 3,15 g de polyéthylène glycol (PEG) ayant un poids moléculaire
25 moyen de l'ordre de 2 000 à 10 000;

(b) 0,20 – 1,40 g de mannitol.

20. Formulation solide telle que revendiquée dans l'une quelconque des revendications 1 à 19, qui comprend:

(a) de 2273 à 2284 mg de polyéthylène glycol (PEG) ayant un
30 poids moléculaire moyen de l'ordre de 3 000 à 4 000 Da;

(b) de 420 à 446 mg de solide tel que du mannitol;

- (c) de 13,5 à 13,75 mg de stéarate de magnésium; et
- (d) de 11 à 42 mg d'arôme, tel que de l'arôme de menthe poivrée ou de framboise/citron.

21. Formulation solide d'une quelconque revendication
5 précédente qui peut être mâchée ou sucée.

22. Formulation solide d'une quelconque revendication
précédente à utiliser dans la prévention des troubles gastro-intestinaux
ou le maintien de la santé gastro-intestinale par exemple, pour prévenir la
déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation,
10 prévenir la constipation et permettre un transit gastro-intestinal régulier
chez un sujet (par exemple un être humain).

23. Formulation de la revendication 22 dans laquelle le
sujet est sain (qui va à la selle normalement).

24. Procédé de prévention non thérapeutique des
15 troubles gastro-intestinaux ou de maintien de la santé gastro-intestinale
chez un sujet (par exemple un être humain) comprenant l'administration
d'une formulation solide telle que revendiquée dans l'une quelconque des
revendications 1 à 21 au sujet.

25. Formulation solide telle que revendiquée dans l'une
20 quelconque des revendications 1 à 21 ou procédé tel que revendiqué
dans la revendication 24 dans lequel le sujet (par exemple un être
humain) consomme une quantité suffisante de formulation pour recevoir
jusqu'à 6 g (ou environ 6 g) par jour de PEG.

26. Procédé selon la revendication 25 dans lequel le
25 procédé est exécuté de manière journalière ou tous les deux jours (c'est-
à-dire un jour sur deux).

27. Formulation solide à mâcher ou à sucer pour
administration orale sous la forme d'un solide, comprenant:

- (a) de 2,0 à 3,5 g de PEG (par exemple de 2,1 à 2,5 g) ayant
30 un poids moléculaire moyen de 3000 à 4000 Da;

- (b) de 250 à 500 mg (par exemple de 420 à 450 mg) d'un solide comme du mannitol;
- (c) un arôme optionnel qui, s'il est présent, l'est dans une quantité de 5 à 75 mg;
- 5 (d) un lubrifiant optionnel tel que du stéarate de magnésium qui, s'il est présent, l'est dans une quantité de 5 à 25 mg.

28. Formulation de la revendication 27 à utiliser pour prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation, prévenir la constipation, permettre un transit gastro-intestinal
10 régulier.

29. Formulation de la revendication 28 avec mode d'emploi à utiliser pour prévenir la déshydratation des selles, ramollir les selles pour faciliter la défécation, prévenir la constipation, permettre un transit gastro-intestinal régulier.

15 30. Emballage comprenant une pluralité d'unités de formulations solides selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, 25 ou 27 à 29.

31. Emballage de la revendication 30 comprenant 5 ou plus (comme 10), 10 ou plus (comme 20) ou 20 ou plus (comme 30)
20 unités de la formulation solide.

32. Emballage de la revendication 30 ou 31, dans lequel l'emballage est un emballage blister, un tube ou un sachet.

ABRÉGÉ

« Formulations »

La présente invention concerne une formulation solide pour administration orale sous la forme d'un solide comprenant du polyéthylène glycol et un autre solide tel que du mannitol. La formulation
5 peut être utilisée pour prévenir les troubles gastro-intestinaux tels que la constipation chez des sujets sains.

Dans certaines formes de réalisation, la formulation solide est à mâcher ou à sucer.



Numero de la demande nationale

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

BO 10329
BE 201100644

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X,D	WO 2005/102364 A1 (NORGINE EUROPE BV [NL]; BARRAS NORMAN [GB]; COX IAN [GB]) 3 novembre 2005 (2005-11-03) * revendication 1 * * page 9, ligne 1-5 * -----	1-32	INV. A61K9/20 A61P1/10 A61K31/765
X,D	WO 2006/122104 A1 (SALIX PHARMACEUTICALS INC [US]; ROSE MARTIN [US]; APPLE ROBERT [US]; S) 16 novembre 2006 (2006-11-16) * revendications * * tableau 1 * * alinéa [0029] * -----	1,6,9, 10, 13-16, 18, 21-26, 30-32	
X	WO 97/03685 A1 (HALOW GEORGE M [US]) 6 février 1997 (1997-02-06) * page 9; exemple 1 * -----	1,6,9, 10, 15-18, 21-32	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 janvier 2012		S. von Eggelkraut-G.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 10329
BE 201100644

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

17-01-2012

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005102364 A1	03-11-2005	AT 496626 T	15-02-2011
		AU 2005235345 A1	03-11-2005
		BR P10510175 A	02-10-2007
		CA 2561649 A1	03-11-2005
		CN 1950097 A	18-04-2007
		DK 1742645 T3	09-05-2011
		EP 1742645 A1	17-01-2007
		EP 2263680 A1	22-12-2010
		ES 2361816 T3	22-06-2011
		JP 2007533719 A	22-11-2007
		KR 20070001280 A	03-01-2007
		PT 1742645 E	29-04-2011
		SI 1742645 T1	31-05-2011
		US 2007298100 A1	27-12-2007
		WO 2005102364 A1	03-11-2005
		ZA 200608496 A	30-07-2008
WO 2006122104 A1	16-11-2006	AU 2006244112 A1	16-11-2006
		AU 2011202271 A1	09-06-2011
		CA 2607250 A1	16-11-2006
		EP 1877039 A1	16-01-2008
		JP 2008540459 A	20-11-2008
		US 2008260682 A1	23-10-2008
		WO 2006122104 A1	16-11-2006
WO 9703685 A1	06-02-1997	AU 6458796 A	18-02-1997
		US 5710183 A	20-01-1998
		WO 9703685 A1	06-02-1997



OPINION ÉCRITE

Dossier N° BO10329	Date du dépôt(jour/mois/année) 04.11.2011	Date de priorité (jour/mois/année) 04.11.2010	Demande n° BE201100644
Classification internationale des brevets (CIB) INV. A61K9/20 A61P1/10 A61K31/765			
Déposant Norgine BV			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

	Examineur S. von Eggelkraut-G.
--	-----------------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°

BE201100644

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément:
 - ☐ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support:
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise:
 - ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - ☐ remis ultérieurement
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	2-5, 7, 8, 11, 12, 19, 20
	Non :	Revendications	1, 6, 9, 10, 13-18, 21-32
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-32
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-32
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Les revendications 24-26 concernent une méthode de traitement chirurgical/thérapeutique du corps humain/animal. Par conséquent, son objet n'est pas susceptible d'application industrielle. Cependant, les revendications relatives à une première utilisation d'un composé connu à des fins thérapeutiques ainsi qu'à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement thérapeutique peuvent être acceptées.

La brevetabilité, en particulier la nouveauté et l'activité inventive, de des revendications 24-26 a été évaluée sur la base d'une revendication de produit proposée à une fin spécifique en prenant en considération les effets allégués du composé/de la composition.

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 2005/102364 A1 (NORGINE EUROPE BV [NL]; BARRAS NORMAN [GB]; COX IAN [GB]) 3 novembre 2005 (2005-11-03)
- D2 WO 2006/122104 A1 (SALIX PHARMACEUTICALS INC [US]; ROSE MARTIN [US]; APPLE ROBERT [US]; S) 16 novembre 2006 (2006-11-16)
- D3 WO 97/03685 A1 (HALOW GEORGE M [US]) 6 février 1997 (1997-02-06)

- 1 La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet de des revendications 1, 6, 9, 10, 13-18, 21-32 n'étant pas nouveau.
 - 1.1 D1 divulgue (D1, revendication 1; page 9, ligne 1-5) des formulations solides comprenant 80-99,5% PEG 2000 - 4000 et des électrolytes.
 - 1.2 D2 divulgue (D2, revendications; tableau 1; alinéa [0029]) des comprimés comprenant PEG, e.g. PEG 8000 50-90 % w/w, électrolytes 0-40 %, stéarate de magnésium 0-1,5%, et d'autres excipients.
 - 1.3 D3 divulgue (D3, page 9; exemple 1) des compositions solides comprenant PEG 3350, psyllium fiber or methyl cellulose, dextrose.
- 2 La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet de des revendications 1-32 n'impliquant pas d'activité inventive.

- 2.1 D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, divulgue (D1, revendication 1; page 9, ligne 1-5) des formulations solides comprenant 80-99,5% PEG 2000 - 4000 et des électrolytes.
- 2.2 Par conséquent, l'objet de la revendication 2 diffère de cette formulation connue en ce que la formulation comprend des excipients tels que définit; il est donc nouveau. Pourtant, un effet technique n'est pas démontré pour tous les excipients.
- 2.3 Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la mise à disposition d'une formulation solide alternative comprenant du PEG.
- 2.4 La solution proposée dans la revendication 2 de la présente demande ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants : D1 propose des formulations comprenant des excipients tels que dextrans, mannitols et sorbitols. Par conséquent, l'introduction des excipients en question serait considérée par l'homme du métier comme une solution ordinaire pour résoudre le problème posé.
- 3 Le même raisonnement s'applique mutatis mutandis à l'objet des revendications indépendantes correspondantes 22, 24 and 27 qui n'est donc pas considéré comme nouveau/inventif.