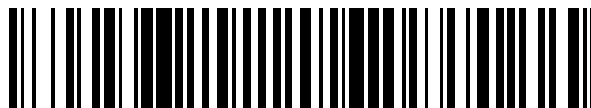


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 269**

21 Número de solicitud: 201131772

51 Int. Cl.:

A61K 31/765 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

04.11.2011

30 Prioridad:

04.11.2010 GB 10 18650

10.11.2010 US 61/412 128

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.04.2013

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

04.12.2013

Fecha de la concesión:

12.02.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

19.02.2014

73 Titular/es:

NORGINE BV (100.0%)

Hogehilweg 7

1101 CA Amsterdam Zuid-Oost NL

72 Inventor/es:

STEIN, Peter;

COX, Ian;

SMITH, Samuel;

JONES, Leighton;

PLESSL, Jörg;

DE VRIES, Corinne y

CHARLTON, Rachel

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Composiciones para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer colorrectal**

57 Resumen:

Composiciones para su uso en el tratamiento y/o prevención del cancer colorectal.

La presente invención se relaciona con métodos de y para el tratamiento, mejorar o prevención del cáncer colorrectal (CCR) en seres humanos utilizando polietilenglicol (PEG) o un copolímero de bloque de PEG tal como Pluronic® F68. También se divulgan composiciones para utilizar en el tratamiento, mejoramiento y/o prevención de CCR que comprenden PEG. Dichas composiciones se pueden utilizar en los métodos de la invención.

ES 2 401 269 B1

DESCRIPCION

**“ COMPOSICIONES PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCION
DEL CANCER COLORECTAL ”**

5 La presente invención se relaciona con métodos para tratar, mejorar y/o prevenir el cáncer colorrectal (CCR) en seres humanos. La presente invención también se relaciona con composiciones para utilizar con dichos métodos.

10 El cáncer colorrectal es la principal causa de muerte en la población de seres humanos, especialmente en América del Norte y Europa. Se requiere urgentemente la prevención y por lo tanto se ha informado la investigación de diversas estrategias que incluyen el control de la dieta y otras modificaciones del estilo de vida, inclusive la intervención de productos químicos.

15 En la Solicitud de Patente Internacional Nro. WO00/24407, se divulga el uso de un laxante osmótico no fermentado tal como polietilenglicol (PEG) para tratar y prevenir el cáncer colorrectal. Este descubrimiento está basado en el trabajo realizado sobre un modelo azoximetano (AOM) de cáncer de colon en ratas Fischer F344. Este sugiere que las dosis utilizadas en ratas se pueden traducir en dosis
20 diarias entre 10 y 80 g en seres humanos. No obstante, no se divulga una evidencia directa de que existe un efecto terapéutico del PEG en formas humanas de CCR ni cuál es el plazo durante el cual es necesaria tal exposición para alcanzar dicho efecto.

25 Dorval E. *et al*; *Gastro Clin Biol*, 30:1196-1199 (2006), investigaron, en un estudio basado en una población de seres humanos, la prevalencia de adenomas colorrectales en relación con el consumo dietario de PEG. Se preguntó de forma consecutiva a pacientes que concurrieron al hospital para la práctica de una colonoscopia total de rutina si previamente habían tomado un laxante o un fármaco
30 antiinflamatorio no esteroide (AINE). Sobre la base de las respuestas obtenidas, los autores concluyeron que el uso de Forlax[®], una preparación intestinal que contiene PEG, estaba asociada con una menor incidencia de tumores colorrectales, aunque otros laxantes con PEG o similares a PEG inclusive MOVICOL[®], Transipeg[®] e Idrocol[®] no produjeron resultados significativos. Los autores postularon que una

razón pudo haber sido que “la dosis de PEG varía de una marca a la otra, y parece estar entre las más altas en Forlax[®]”. Tal como se indica en el documento, dado que el estudio se basó en un cuestionario sobre la base del paciente, “esta encuesta no proporcionó información confiable acerca de la duración, ni de la cantidad, ni de la regularidad o sincronización de la ingesta de PEG”.

Además de las referencias mencionadas, existieron otros estudios que involucran roedores que aportan al trabajo antes mencionado, que generalmente tienden a la visión de que una dosis relativamente alta de un PEG en un período relativamente corto puede reducir la incidencia de FCA y RFCE – que se consideran marcadores del cáncer de colon. Aparentemente no existe consenso respecto de la regulación de la administración del PEG a fin de que resulte eficaz para reducir el marcador o los marcadores subrogados y el nivel de la dosis de PEG, si se aumenta para uso humano, provocaría diarrea. La referencia a Dorval (2006), que muestra en la tabla II que MOVICOL[®] (una composición de PEG más electrolitos) no resulta eficaz, se hace eco del requerimiento de una dosis más alta; de modo similar, muestra que los resultados combinados de PEG con contenido de laxantes no son significativos. Hasta la fecha, este parece ser el único estudio publicado en relación con el uso de PEG en seres humanos en el contexto del cáncer colorrectal, si bien este no excluye la información sobre pacientes cuya constipación (y la causa por la cual toman un laxante tal como Forlax[®] o MOVICOL[®]) está causada por el cáncer colorrectal, o es un síntoma de este.

Sorpresivamente, cuando los inventores de la presente instigaron un estudio de la Base de Datos de Investigación de la Práctica General (*GPRD, por sus siglas en inglés*) para describir la incidencia del cáncer colorrectal en la población humana que sigue distintos tipos de exposición a laxantes mediante la comparación con controles muestreados de la misma población de cohorte expuesta a laxantes pero sin diagnóstico de cáncer colorrectal, hallaron una relación potencial dosis-respuesta en pacientes que ingerían más de 60 saquitos de MOVICOL[®], tanto 24 como 36 meses antes de la fecha más temprana en la que se presentaron con evidencia de un diagnóstico de CCR. MOVICOL se proporciona en un saquito que contiene 13,8 g de polvo para formar una solución oral. Cada saquito contiene: 13,1250 g de Macrogol (polietilenglicol (PEG)) 3.350, 0,3507 g de cloruro de sodio,

0,1785 de bicarbonato de sodio y 0,0466 g de cloruro de potasio. Esta es la dosis estándar de MOVICOL. Además contiene saborizante y edulcorante. MOVICOL está en el mercado desde 1995.

5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición para utilizarla en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en un ser humano que comprende administrar al ser humano aproximadamente 800 gramos o más (por ejemplo, 2.362 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 36 meses calendario consecutivos.

10

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición para utilizarla en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en un ser humano que comprende administrar al ser humano aproximadamente 800 gramos o más (por ejemplo, 2.362 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG
15 durante un período de 24 meses calendario consecutivos.

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición para utilizarla en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en un ser humano que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz y sub-laxativa de
20 PEG o copolímero de bloque de PEG.

En un aspecto de la invención la composición de la invención es para utilizarla en el tratamiento del CCR en un ser humano. En otro aspecto, la composición de la invención es para mejorar el CCR en un ser humano. En un
25 aspecto adicional, la composición de la invención es para utilizarla para prevenir el CCR en un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar, mejorar y/o prevenir el cáncer colorrectal (CCR) en un ser humano método que
30 comprende administrar al ser humano una dosis eficaz y sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en un ser humano método que comprende administrar

al ser humano una cantidad eficaz y una dosis sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método; (a) para prevenir
5 la constipación y; (b) para prevenir el CCR en un ser humano método que comprende administrar una dosis eficaz y sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método; (a) para prevenir
10 la constipación y; (b) de prevención del CCR en un ser humano método que comprende administrar una dosis eficaz y sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método; (a) para prevenir
15 la constipación y; (b) para mejorar el CCR en un ser humano método que comprende administrar al ser humano una dosis eficaz y sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método; (a) para prevenir
20 la constipación y; (b) para tratar el CCR en un ser humano método que comprende administrar al ser humano una dosis eficaz y sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto, se proporciona una composición adecuada para
25 administrarla a un ser humano que comprende, como dosis unitaria, una cantidad sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

En otro aspecto, se proporciona una composición para utilizarla en un
método de la invención descrita anteriormente que comprende, como dosis
30 unitaria, una cantidad sub-laxativa de PEG o copolímero de bloque de PEG.

El término “cantidad sub-laxativa” significa una cantidad que no aumenta la cantidad promedio de deposiciones semanales del sujeto humano involucrado.

El término “dosis sub-laxativa” significa una dosis que no aumenta la cantidad promedio de deposiciones semanales del sujeto humano involucrado.

El término “PEG” significa polietilenglicol que tiene la fórmula general H-(O-CH₂-CH₂)_n-OH.

El término “copolímero de bloque de PEG” se refiere a un copolímero de polietilenglicol con polipropilenglicol, a saber, polietilenpolipropilenglicol. Los ejemplos de copolímeros de bloque de PEG incluyen aquellos disponibles con las denominaciones comerciales “Pluronic[®] F68” o “poloxamer 188”.

El término “tratar” y sus variaciones gramaticales significan que los métodos y composiciones de la invención pueden ser capaces de curar y/o revertir el curso normal de la enfermedad CCR, particularmente las patologías colorrectales de los estadios tempranos asociadas con el desarrollo del CCR, por ejemplo, tratamiento de pólipos colónicos.

El término “mejorar” y sus variaciones gramaticales significan que los métodos y composiciones de la invención pueden ralentizar o detener el progreso de las patologías colorrectales en los estadios tempranos hacia el desarrollo del CCR, por ejemplo, ralentizar o detener el ulterior desarrollo de pólipos colónicos y/o focos de criptas aberrantes (FCA) para convertirse en CCR.

El término “prevenir” y sus variaciones gramaticales significan que los métodos y composiciones de la invención reducen el riesgo de desarrollar CCR y/o (según sea el caso) constipación.

El término “cáncer colorrectal” o “CCR” se refiere al cáncer colorrectal, de colon y/o rectal en seres humanos.

El término “un mes” significa un período de 30 días continuados.

Se considera que la frase “un método para” denota un método con un propósito determinado.

En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar aproximadamente 800 gramos o más (por ejemplo, 2.362 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 36 meses calendario consecutivos. En ciertas otras realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 800 y 2.365 (por ejemplo, 800,6 a 2.362,5) gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 36 meses calendario consecutivos.

10

En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar aproximadamente 800 gramos o más (por ejemplo, 2.362 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 24 meses calendario consecutivos. En ciertas otras realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 800 y 2.365 (por ejemplo, 800,6 a 2.362,5) gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 24 meses calendario consecutivos.

20

En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar 266 gramos o más (por ejemplo, 400 gramos o más; 787 gramos o más; 1.181 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 12 meses calendario consecutivos. En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 266 gramos y 1.181 gramos (por ejemplo, entre 266,9 gramos y 787,5 gramos; entre 400,3 gramos y 1.181,3 gramos; entre 400,3 gramos y 787,5 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 12 meses calendario consecutivos.

30

En otras realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar 22 gramos o más (por ejemplo, 33 gramos o más; 65 gramos o más; 98 gramos o más)

de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un mes. En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 22,2 gramos y 98,4 gramos (por ejemplo, entre 33,3 gramos y 98,4 gramos; 22,2 gramos y 65,6 gramos; 65,6 gramos y 98,4 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un mes.

En otras realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar 5,1 gramos o más (por ejemplo, 7,7 gramos o más; 15,1 gramos o más; 22,7 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de una semana. En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 5,1 gramos y 22,7 gramos (por ejemplo, entre 7,7 gramos y 22,7 gramos; 5,1 gramos y 15,5 gramos; 15,1 gramos y 22,7 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de una semana.

En otras realizaciones de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar 0,73 gramos o más (por ejemplo, 1,1 gramos o más; 2,2 gramos o más; 3,2 gramos o más) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un día. En ciertas realizaciones de métodos de la invención descrita anteriormente, se administra una dosis (por ejemplo, una dosis eficaz y sub-laxativa) para proporcionar entre 0,73 gramos y 3,22 gramos (por ejemplo, entre 1,1 gramos y 3,2 gramos; 0,73 gramos y 2,2 gramos; 2,2 gramos a 3,2 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un día. Dicha dosis puede administrarse diariamente durante un período de 24 o 36 meses calendario consecutivos. Por otra parte, dichas dosis se pueden administrar intermitentemente durante un período de 24 o 36 meses calendario consecutivos.

30

En todas las realizaciones descritas en la presente, se pondrá de manifiesto al lector de esta memoria descriptiva que se ha de entender que los rangos especificados como “entre” o “dentro de” dos valores incluyen dichos valores, por ejemplo, “entre 1,1 gramos y 3,2 gramos” incluye 1,1 gramos y 3,2

gramos respectivamente.

En otras realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones para utilizar en un método (tales como los métodos descritos anteriormente) para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en seres humanos que comprende una cantidad (por ejemplo, eficaz y sub-laxativa) de un PEG o un copolímero de bloque de PEG.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención está en la forma de un comprimido (por ejemplo, un comprimido para masticar o chupar), cápsula, comprimido oblongo, pastilla, líquido, polvo (por ejemplo, polvo para solución o suspensión) y granulado. Preferentemente, está en la forma de una composición sólida para administración oral. Puede ser un comprimido sólido, por ejemplo un comprimido para masticar y/o chupar.

En algunas realizaciones de la invención, el PEG tiene un peso molecular promedio de por lo menos 400, o por lo menos 1.000, o entre 2.000 y 10.000 Dalton (por ejemplo, 2.500 a 8.500, preferentemente 3.000 a 8.000 (por ejemplo, 6.000 a 8.000), más preferentemente 2.500 a 4.500, por ejemplo 3.350 o 4.000). En ciertas realizaciones, se proporciona una combinación de moléculas de PEG con diferentes pesos moleculares para proporcionar un peso molecular promedio general buscado (por ejemplo, un peso molecular promedio de 3.350 o aproximadamente, o un peso molecular promedio de 4.000 o aproximadamente). Los ejemplos de productos de PEG son macrogol 3.350; macrogol 4.000, macrogol 6.000, macrogol 8.000 y están disponibles comercialmente.

En algunas realizaciones, la composición de la invención es para tratar el CCR. En algunas realizaciones, la composición de la invención es para mejorar el CCR. En algunas realizaciones, la composición de la invención es para prevenir el CCR.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición sólida para administración oral como un sólido para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR que comprende:

(a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular

promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y

- (b) 10 – 40% p/p de un sólido (algunas veces denominado en la presente “sólido del componente (b)”)

5 La presente invención proporciona una composición sólida para administración oral como un sólido para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR que comprende:

- (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
10 (b) 10 – 40% p/p de un sólido; y opcionalmente
(c) cantidad suficiente hasta el 100% p/p de excipientes adicionales tales como saborizantes, edulcorantes y lubricantes.

En la presente, se ha de entender que el “% p/p” de un componente significa
15 la proporción, como un porcentaje, que el peso del respectivo componente constituye del peso total de la composición sólida.

La presente invención además proporciona una composición sólida para administración oral como un sólido para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR, que
20 comprende:

- (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado del grupo: sorbitol, lactosa, dextratos, celulosa, xilitol, maltitol, manitol.

25

La presente invención además proporciona una composición sólida para administración oral como un sólido para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR que comprende:

- (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
30 (b) 10 – 40% p/p de un sólido seleccionado del grupo: sorbitol, lactosa, lactosa y almidón (por ejemplo, un compuesto que comprende monohidrato de lactosa y almidón de maíz tal como Starlac[®]), dextratos, celulosa (tal como una celulosa microcristalina), xilitol, maltitol y manitol.

Preferentemente, el sólido del componente (b) es mayor que 10% p/p, preferentemente mayor que 12% p/p, más preferentemente mayor que 15% (por ejemplo, 15% a 17%) de la composición sólida. Preferentemente, la proporción en peso del componente (a) en relación con el componente (b) es 1,25:1 a 9:1, preferentemente 2:1 a 7:1, preferentemente 4:1 a 6:1. En realizaciones preferidas, la proporción del componente (a) en relación con el componente (b) es aproximadamente 5:1.

Preferentemente, la formulación sólida es para masticar y/o para chupar. Puede ser un comprimido sólido, por ejemplo un comprimido para masticar y/o para chupar.

Sorpresivamente se ha descubierto que una composición sólida de la invención que comprende el componente PEG (a) y el componente sólido (b) se mastica o se chupa con agrado, tiene buen sabor, integridad estructural y propiedades de elaboración ventajosas. En la presente, se entiende que “para masticar” o “para chupar” significa que la composición sólida es para administración oral y es capaz de masticarse o chuparse en la boca de modo que el primer paso del proceso digestivo comienza en la cavidad bucal.

20

Las composiciones de la invención pueden comprender además electrolitos. Preferentemente, las composiciones de la invención están sustancialmente exentas de electrolitos.

Por ejemplo, preferentemente están sustancialmente exentas de cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. Preferentemente, están sustancialmente exentas de sulfatos o fosfatos, por ejemplo, particularmente se las prefiere sustancialmente exentas de sulfato de sodio. Preferentemente, las composiciones de la invención están sustancialmente exentas de carbonatos, bicarbonatos, iones de metales alcalinos e iones haluro. Con mayor preferencia, las composiciones de la presente invención están sustancialmente exentas de iones sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, carbonato y/o sulfato. En muchos casos, los saborizantes, lubricantes y edulcorantes pueden contener pequeñas cantidades de electrolitos. En la presente, tales cantidades no se consideran “sustanciales”.

Preferentemente, las composiciones de la invención están sustancialmente exentas de alginatos y/o ascorbatos y/o citratos. En la presente, “sustancialmente exenta de” también significa que el ingrediente no se agrega a la composición durante la preparación o la elaboración.

5

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención están sustancialmente exentas de cualquier otro agente osmótico distinto de PEG o copolímero de bloque de PEG.

- 10 El polietilenglicol (PEG) para utilizar en composiciones sólidas de la invención preferentemente tiene un peso molecular promedio (por ejemplo un peso molecular promedio en peso), en Dalton, dentro del rango de 2.000 a 10.000, preferentemente 2.500 a 8.500, preferentemente 3.000 a 8.000, más preferentemente 3.000 a 6.000, más preferentemente 2.500 a 6.500, más
- 15 preferentemente 2.500 a 4.500 por ejemplo 3.000 a 4.500, por ejemplo 3.000 a 4.100, por ejemplo 3.000 a 4.000. El PEG puede tener un peso molecular promedio dentro del rango de 6.000 a 10.000, por ejemplo, 7.000 a 9.000. Por ejemplo, el PEG puede ser o comprender PEG 3.350, PEG 4.000 o PEG 8.000 como se define en la farmacopea nacional o regional. Otros ejemplos de PEG adecuados
- 20 reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogol, por ejemplo Macrogol 4.000. Opcionalmente, los PEG utilizados en las formulaciones de la invención pueden comprender dos o más componentes de PEG diferentes. Opcionalmente, el PEG utilizado en composiciones puede tener al menos dos pesos moleculares promedio diferentes. El PEG de los pesos moleculares
- 25 relevantes en una forma adecuada para uso en seres humanos está disponible comercialmente.

- En una realización preferida, el PEG está presente en la composición sólida en una cantidad de 60 a 90% p/p, preferentemente 70 a 90% p/p, más
- 30 preferentemente 70 a 89% p/p, por ejemplo 75 a 89% p/p. En una realización adicional, el PEG está presente en una cantidad de 78 a 89% p/p, por ejemplo, 80 a 85% p/p, por ejemplo 81 a 85% p/p, por ejemplo 80 a 84% p/p, por ejemplo 82 a 84% p/p. En una realización adicional, el PEG está presente en una cantidad de 50 a 80% p/p, por ejemplo 60 a 80% p/p, por ejemplo 70 a 80% p/p, por ejemplo 70 a

79% p/p, por ejemplo 75 a 79% p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende entre 0,1 y 6,5 gramos (por ejemplo, 0,73 gramos a 3,2 gramos; 1,1 gramos a 3,2 gramos; 0,73 gramos a 2,2 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG. En otras realizaciones, la composición comprende 5 gramos o menos de PEG o copolímero de bloque de PEG. En otras realizaciones la composición comprende entre 0,2 gramos y 6,5 gramos (por ejemplo, 0,3 gramos a 5,0 gramos) de PEG o copolímero de bloque de PEG. En realizaciones adicionales, la composición comprende entre 1 y 4 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG. En otras realizaciones, la composición comprende entre 1,5 y 2,5 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG. En otras realizaciones, la composición comprende entre 2,0 gramos y 2,5 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG, por ejemplo 2,2 gramos o aproximadamente.

El sólido del componente (b) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en sorbitol, lactosa, lactosa y almidón, dextratos, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), xilitol, maltitol, manitol. Lactosa o ingredientes similares pueden estar presentes en forma hidratada.

Cuando el sólido del componente (b) es lactosa y almidón, el componente lactosa puede estar en la forma de un monohidrato. El componente almidón puede derivarse de cualquier fuente adecuada tal como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de papa y almidón de arroz. El componente lactosa puede constituir 50% a 95% del sólido de lactosa/almidón, por ejemplo 60% a 90%, por ejemplo, 70 a 85% tal como 85%.

Los sólidos del componente (b) son preferentemente de una pureza y un grado adecuados para consumo, por ejemplo, por seres humanos.

El sólido del componente (b) constituye 10 a 40% p/p de la composición sólida. En una realización preferida, el sólido del componente (b) constituye 10 a 30% p/p de la composición sólida, preferentemente más del 10% p/p hasta (e inclusive) 30% p/p. Por ejemplo, el sólido del componente (b) constituye 10 a 25% p/p, por ejemplo 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más

preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p. Por ejemplo, el sólido del componente (b) puede constituir 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a 17% p/p de la composición sólida tal como 15 a 16,5% p/p de la composición sólida de la invención.

5

Preferentemente, el sólido del componente (b) es manitol. Se ha descubierto que una composición sólida que comprende PEG y manitol es más agradable al paladar que una composición sólida que comprende PEG pero no manitol, aunque se agregue saborizante. En particular, se ha descubierto que un comprimido que
10 comprende PEG y manitol tiene una exigencia mucho menor de lubricante o lubricación durante la elaboración del comprimido que un comprimido que comprende PEG pero no manitol. Un alto nivel de lubricante en un comprimido generalmente hace que el comprimido tenga un sabor inaceptable. Un nivel reducido (o la ausencia) de lubricante en comparación con un comprimido que
15 comprende PEG pero no manitol, hacen más agradable (en sabor y sensación en boca) un comprimido para masticar o chupar que comprende PEG y manitol. Por lo tanto, dichos comprimidos son adecuados para utilizar en la presente invención.

Generalmente, las formulaciones sólidas de ingredientes secos se elaboran
20 utilizando granulación por vía seca seguida de troquelado con un equipo de punzón y matriz. En una máquina de punzón y matriz, se comprimen los ingredientes secos. Se descubrió sorprendentemente que una composición que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas tiene mejor integridad estructural y es más conveniente para elaborar que una composición sólida que comprende PEG y
25 no comprende manitol, o comprende una proporción menor de manitol. Las composiciones sólidas de ese tipo son menos susceptibles al decapado y laminado durante la elaboración con punzón y matriz que las composiciones sólidas que comprenden una proporción menor de manitol, o no comprenden manitol. Las composiciones sólidas que se decapan o laminan durante la compresión en la
30 matriz no son adecuadas para su utilización y se desechan. Los inventores de la presente han descubierto que una composición sólida que contiene entre 50 y 90% p/p de PEG y 10 a 40% p/p de manitol posee mejores características para la compresión de comprimidos que una composición sólida que no contiene manitol o contiene 10% p/p o menos de manitol, por ejemplo, menos de 10% de manitol.

Dichas composiciones son así particularmente adecuadas para utilizar en la presente invención.

El manitol constituye 10 a 40% p/p de la composición sólida. En una
 5 realización preferida, el manitol constituye 10 a 30% p/p de la formulación sólida. Por ejemplo, el manitol constituye 10 a 25% p/p, por ejemplo 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p. Por ejemplo, el manitol constituye 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a 17% p/p de la composición sólida de la invención. El manitol puede
 10 proporcionarse en diversas formas físicas. Por ejemplo, el manitol está disponible comercialmente en forma granulada, en polvo o secado por pulverización. En una realización preferida, el manitol es granulado. El manitol está disponible en el comercio, y lo abastecen distintos proveedores, inclusive Merck, SPI Polyols Inc y Roquette.

15 En una realización, PEG y manitol están presentes en una proporción en peso de PEG:manitol de 1,25:1 a 9:1 (por ejemplo, 3:1 a 9:1, o 4:1 a 9:1), preferentemente 2:1 a 7:1, preferentemente 4:1 a 6:1 o 4:1 a 8:1, por ejemplo 5:1 a 6:1. En realizaciones preferidas la proporción de PEG en relación con manitol es
 20 aproximadamente 5:1.

La integridad estructural de la composición sólida se conserva cuando el manitol es manitol granulado. Resulta sorprendente que la composición sólida de la invención sea tan fuerte estructuralmente con manitol granulado. En general se
 25 halló que el manitol granulado no se puede utilizar con concentraciones de otros materiales que excedan 25% en peso (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ta. Edición, *Pharmaceuticals Press*, 2006, página 452). Se ha descubierto que las composiciones sólidas para utilizar con la invención, que comprenden 60 a 90% p/p de materiales distintos de manitol, se elaboran fácilmente y tienen buena integridad
 30 estructural.

También se ha descubierto sorprendentemente que una composición sólida para utilizar con la invención que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas es menos proclive a pegarse al equipo de punzón y matriz que una

composición sólida que comprende PEG y una proporción menor de manitol o no comprende manitol. Esto es especialmente importante cuando se elaboran las composiciones de la presente invención en escala comercial debido a que la suciedad en las máquinas elaboradoras puede llevar a un tiempo de inactividad con los crecientes costos asociados a este.

Pueden incluirse lubricantes en las composiciones de comprimidos para reducir la tendencia de estos a pegarse al punzón o a la matriz luego de la presión sobre la matriz. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de potasio, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio y parafina.

Se pueden utilizar mezclas de los distintos lubricantes. Se ha descubierto que una formulación sólida de la invención que comprende PEG y manitol en las proporciones especificadas requiere una menor proporción de lubricante para evitar la adherencia de modo satisfactorio que un comprimido que comprende PEG y una proporción menor de manitol o no comprende manitol. Preferentemente, una composición sólida de la invención comprende lubricante en una cantidad de 2,0% p/p o menor, por ejemplo 1,5% p/p o menor, o 1,0% p/p o menor. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,1 a 0,9% p/p, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, preferentemente 0,3 a 0,7% p/p. Por ejemplo, el lubricante está presente en una proporción de componente sólido (b) (tal como manitol): proporción de lubricante de 170:1 a 16:1, por ejemplo 57:1 a 20:1. Un lubricante particularmente preferido es estearato de magnesio. Si el lubricante es estearato de magnesio, este resulta eficaz para evitar la adherencia de forma satisfactoria cuando se utiliza en un nivel inferior a 1% p/p. Por consiguiente, en una realización, el comprimido de la invención además comprende estearato de magnesio en una cantidad de 0,1 a 0,9% p/p, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, preferentemente 0,3 a 0,7% p/p, más preferentemente 0,5% p/p. Resulta sorprendente que el estearato de magnesio sea eficaz con estos niveles dado que, en general, se requiere estearato de magnesio con un nivel superior al 1% en composiciones que comprenden manitol (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ta. Edición, *Pharmaceuticals Press*, 2006, página 452).

Así, la presente invención proporciona una composición sólida para

administración como un sólido para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR que comprende:

- (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- 5 (b) 10 – 40% p/p de manitol; y
- (c) 0,1 a 0,9% (por ejemplo, 0,2 a 0,8%, 0,3 a 0,7% tal como 0,5%) p/p de un lubricante tal como estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la proporción de manitol:lubricante es
10 preferentemente 10:1 o mayor, preferentemente, 20:1 o mayor, por ejemplo, 25:1 o mayor tal como 30:1 o mayor (por ejemplo, 30:1 a 35:1 tal como 30,6:1 o 32,4:1).

En una realización, una composición sólida de la invención no incluye
saborizantes agregados. En una realización preferida, una composición sólida de la
15 invención incluye al menos un saborizante. Los saborizantes adecuados pueden obtenerse de diversos fabricantes y proveedores de saborizantes, por ejemplo International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Reino Unido), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, CH1 4LP, Reino Unido), Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex, UB2 5NN,
20 Reino Unido) o S. Black Ltd (Foxholes Business Park, John Tate Road, Hertford, Herts, SG13 7YH, Reino Unido). Los ejemplos de saborizantes adecuados incluyen naranja, lima-limón, limón, cítrico, chocolate, frutas tropicales, aloe vera, menta, té, frutilla, uva, grosella negra, ananá y vainilla, frambuesa-limón, sabor a cola, y sus combinaciones.

25

Los sabores preferidos son sabor a menta y frambuesa-limón.

El saborizante puede estar integrado a la composición sólida o puede recubrir su superficie. En una realización, el saborizante está integrado a la
30 composición sólida. En dicha composición sólida, el saborizante constituye preferentemente 0,1 a 15% p/p de la composición sólida. Por ejemplo, el saborizante puede constituir hasta 0,1 a 5% p/p de la formulación sólida, por ejemplo 0,1 a 2,0% p/p, por ejemplo 0,2 a 2,0% p/p. Cuando el saborizante es menta, está presente preferentemente con un nivel de 0,1 a 1,0% p/p, por ejemplo

0,15 a 0,5% p/p. Este nivel se prefiere especialmente cuando el sólido del componente (b) tal como manitol está presente en un nivel de 14 a 17% p/p de la composición sólida de la invención. Cuando el saborizante es frambuesa-limón, está preferentemente presente en un nivel de 0,5 a 2,0% p/p, por ejemplo 1,0 a 2,0%, por ejemplo 1,2 a 1,8% p/p. Este nivel se prefiere particularmente cuando el sólido del componente (b) tal como manitol está presente en un nivel de 14 a 17% p/p de la composición sólida de la invención.

En una realización, el sólido del componente (b) tal como manitol y el saborizante están presentes, por ejemplo, en una proporción de sólido:saborizante de 170:1 a 3:1; cuando el saborizante es menta, el sólido del componente (b) tal como manitol y el saborizante están presentes preferentemente en una proporción de sólido:saborizante de 113:1 a 28:1. Cuando el saborizante es frambuesa-limón, el sólido del componente (b) tal como manitol y saborizante están presentes preferentemente en una proporción de sólido del componente (b):saborizante 14:1 a 7:1.

Una composición sólida de la invención puede comprender uno o varios edulcorantes. Los edulcorantes pueden estar basados en azúcar. Preferentemente, no están basados en azúcar. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfame potásico (acesulfame K), sucralosa y sacarina o sus combinaciones. Por otra parte, puede preferirse que las formulaciones de la invención estén sustancialmente exentas de edulcorantes agregados, por ejemplo para minimizar la cantidad de componentes distintos en las composiciones. Cuando están presentes, los edulcorantes pueden, por ejemplo, estar presentes en una cantidad de 0,01 a 1% p/p. Más preferentemente, un edulcorante puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 1% p/p. El nivel de edulcorante requerido para obtener un sabor satisfactorio puede depender de la presencia, la identidad y cantidad, de los otros componentes de la composición.

30

En general no es necesario que una composición sólida de la invención incluya conservantes ni antioxidantes. No obstante, se pueden incluir bajos niveles de antioxidantes o conservantes si se lo requiere. Se prefiere que las composiciones de la presente invención estén también sustancialmente exentas de

agentes de enmascaramiento del “sabor a sal”, tales como agentes que enmascaran el sabor del sulfato de sodio, (distintos de los saborizantes mencionados en la presente) y de sales de ácidos no grasos tales como sales de ácidos minerales.

5

Una composición sólida de la invención puede tener cualquier tamaño conveniente. Como se mencionó anteriormente, un comprimido debe ser suficientemente grande como para proporcionar la cantidad deseada de PEG al sujeto, pero no ser tan grande como para que resulte incómodo en la boca, difícil de masticar o chupar, o difícil para envasar. Un comprimido puede, por ejemplo, tener una masa de 0,5 a 10 g, más preferentemente 0,5 a 5 g, por ejemplo, 1,0 a 5,0 g, por ejemplo, 2,0 a 3,5 g, por ejemplo 2,5 a 3,5 g. En una realización, un comprimido de la invención tiene una masa de 2,5 a 3,0 g, por ejemplo 2,75 g. Para ciertos usos, cuando se ha de administrar a un sujeto una cantidad mayor de PEG, puede resultar conveniente un comprimido más grande, por ejemplo, con una masa de 3 a 10 g, por ejemplo 3 a 5 g, 3 a 7 g, 4 a 7 g, o 5 a 8 g, por ejemplo, 4 a 7 g. Para ciertos usos, cuando se ha de administrar a un sujeto una cantidad menor de PEG, por ejemplo, para uso pediátrico, puede resultar conveniente un comprimido más pequeño, por ejemplo, que tenga una masa de 0,5 a 2,0 g, por ejemplo 1,0 a 1,75 g, por ejemplo 1,25 a 1,50 g.

Por lo tanto, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR puede ser una formulación sólida con una masa de 2,0 a 3,5 que comprende:

- 25 (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 0,20 – 1,40 g de sólido tal como manitol.

Por lo tanto, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR puede ser una formulación sólida con una masa de 2,5 a 3,5 g que comprende:

- 30 (a) 1,25 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
(b) 0,25 – 1,40 g de sólido tal como manitol.

Por lo tanto, de modo similar, una composición de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR puede ser una formulación sólida con una masa de 1,0 a 1,75 g que comprende:

- (a) 0,50 – 1,575 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 0,10 – 0,70 g de un sólido tal como manitol.

Como se mencionó anteriormente, puede estar presente un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una composición sólida de la invención en una cantidad de 2% p/p o menos, por ejemplo 1% p/p o menos. Una formulación sólida de la invención con una masa de 2,0 a 3,5 g puede comprender por lo tanto 0,07 g o menos de lubricante, por ejemplo 0,35 g o menos de lubricante. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,002 a 0,0315 g, por ejemplo 0,004 a 0,028 g, por ejemplo 0,006 a 0,0245 g. Una formulación más grande de la invención con una masa de 3,0 a 7,0 g puede comprender 0,14 g o menos de lubricante, por ejemplo, 0,07 g o menos de lubricante. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,003 a 0,063 g, por ejemplo 0,006 a 0,056 g, por ejemplo, 0,009 a 0,049 g. Una formulación más pequeña de la invención con una masa de 1,0 a 1,75 g puede comprender 0,035 g o menos de lubricante, por ejemplo 0,0175 g o menos de lubricante. Por ejemplo, puede comprender lubricante en una cantidad de 0,001 a 0,01575 g, por ejemplo 0,002 a 0,014 g, por ejemplo 0,003 a 0,01225 g.

Como se mencionó anteriormente, el saborizante puede estar presente en una composición sólida de la invención y, cuando está presente, este preferentemente constituye 0,1 a 15% p/p de la composición sólida. Una composición sólida de la invención con una masa de 2,0 a 3,5 g puede comprender por lo tanto 0,002 a 0,525 de saborizante, por ejemplo 0,002 a 0,175 g, por ejemplo 0,002 a 0,07 g, por ejemplo 0,004 a 0,07 g de saborizante. Una composición más grande de la invención con una masa de 3,0 a 7,0 g puede comprender 0,003 a 1,05 g de saborizante, por ejemplo 0,003 a 0,35 g, por ejemplo 0,003 a 0,14 g, por ejemplo 0,006 a 0,14 g de saborizante. Una composición más pequeña de la invención con una masa de 1,0 a 1,75 g puede comprender 0,001 a 0,2625 g de saborizante, por ejemplo 0,001 a 0,0525 g, por ejemplo 0,001 a 0,021 g, por

ejemplo 0,002 a 0,021 g de saborizante.

Por ejemplo, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR puede comprender:

- 5 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
- (b) 10 – 30% p/p de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,1 – 2,0% p/p de lubricante; y
- (d) 0,1 – 15% p/p de saborizante.

10

En una realización, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR comprende:

- (a) 70 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 8.000 Da;
- 15 (b) 10 – 25% p/p de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,1 – 1,5% p/p de estearato de magnesio; y
- (d) 0,1 – 2,0% p/p de saborizante.

Por ejemplo, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR comprende:

- 20 (a) 75 – 89% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
- (b) 10 – 20% p/p de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,2 – 0,8% p/p de estearato de magnesio; y
- 25 (d) 0,1 – 1,0% p/p de saborizante.

Por ejemplo, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR puede comprender:

- 30 (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
- (b) 0,20 – 1,40 g de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,002 – 0,07 g de lubricante; y
- (d) 0,002 – 0,525 g de saborizante.

En una realización, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR comprende:

- (a) 1,40 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 8.000 Da;
- 5 (b) 0,20 – 0,875 g de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,002 – 0,0525 g de estearato de magnesio; y
- (d) 0,002 – 0,07 g de saborizante.

Por ejemplo, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o
10 prevenir el CCR comprende:

- (a) 1,5 – 3,115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
- (b) 0,20 – 0,70 g de un sólido tal como manitol;
- (c) 0,004 – 0,016 g de estearato de magnesio; y
- 15 (d) 0,002 – 0,035 g de saborizante.

Por ejemplo, una composición sólida de la invención para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR comprende:

- (a) 2.273 a 2.284 mg de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular
20 promedio dentro del rango de 3.000 a 4.000 Da;
- (b) 420 a 446 mg de un sólido tal como manitol;
- (c) 13,5 a 13,75 mg de estearato de magnesio; y
- (d) 11 a 42 mg de saborizante tal como menta o frambuesa-limón.

25 Las composiciones sólidas de la invención pueden envasarse de cualquier manera que resulte conveniente. Por ejemplo, una pluralidad de unidades (por ejemplo, comprimidos) de la composición sólida de la presente invención (tal como 5, 10, 15 o 20) se puede envasar en la forma convencional en la industria de los suplementos vitamínicos. Por ejemplo, pueden envasarse en un tubo (tal como un
30 tubo de PTFE) equipado con un medio de cierre de quita y pon, por ejemplo, un tapón.

Por otra parte, las composiciones sólidas de la invención se pueden proporcionar en un frasco u otro envase con una tapa de quita y pon, o en una

bolsa o dentro de un envoltorio (por ejemplo un envoltorio de papel de aluminio). Preferentemente, también está presente un desecante. Por otra parte, pueden envasarse en un envase blíster. En una realización, las composiciones sólidas se envasan dentro de un tubo, un frasco, una bolsa, un envoltorio u otro envase sin
 5 ningún envoltorio alrededor de las unidades individuales (por ejemplo, comprimidos). Opcionalmente, las unidades individuales de las composiciones sólidas de la presente invención pueden tener un envoltorio. En una realización preferida, se proporcionan 30 unidades de la composición de las presentes invenciones divididas en tres tubos (por ejemplo, 10 unidades por tubo) u otro
 10 envase opcionalmente junto con las instrucciones de uso. Las unidades de la presente invención también se pueden proporcionar en una bolsa de repuesto que permite volver a llenar los tubos previamente obtenidos con las unidades de la invención.

15 Las composiciones sólidas de la invención se pueden tomar solas como se presentan y el sujeto puede masticarlas o chuparlas. No es necesario que el sujeto beba agua u otro líquido con la formulación sólida. Algunos sujetos podrían beber agua u otro fluido con la composición sólida o inmediatamente después de tomar una composición sólida de la invención para facilitar la ingestión. La comodidad del
 20 envase y la ausencia de necesidad de beber agua u otra bebida aumentan en gran medida la comodidad de las composiciones sólidas para los sujetos en comparación con otras formas de productos sobre la base de PEG que están actualmente en el mercado. Las composiciones de la presente invención se pueden consumir antes de ingerir la comida o un refrigerio, junto con la comida o un
 25 refrigerio o después de la comida o un refrigerio.

En una realización, el sujeto generalmente toma hasta 6 g (o aproximadamente) por día de PEG, por ejemplo 2 a 6 g por día, por ejemplo 3 a 5 g por día, por ejemplo 4 a 5 g por día. En esa realización, la composición está exenta
 30 de componentes de una naturaleza y cantidad que tengan efecto laxante. No se considera que el PEG tenga una actividad laxativa de importancia en un adulto cuando se toma en una dosis de 6 g diarios. Tampoco se considera que el manitol, ni los componentes saborizantes y lubricantes tengan una actividad laxativa de importancia en los niveles diarios a los cuales se proporcionan cuando la

composición proporciona hasta 6 g de PEG diarios. Para una composición sólida de 2,0 a 3,5 g de masa total y que comprende 85% de PEG p/p, se le puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 o 2, o 1, 2 o 3 por día (para proporcionar hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios). Para una composición sólida más
 5 pequeña (de, por ejemplo, 1,0 a 1,75 g de masa total), se puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 a 6 por día, por ejemplo 2 a 5 por día (para proporcionar hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios). Contrariamente, para una composición más grande (de, por ejemplo, un total de 3,0 a 7,0 g de masa total), se puede recomendar a un sujeto sano la toma de 1 o 2 por día (para proporcionar
 10 hasta 6 g o aproximadamente de PEG diarios).

Así, la presente invención proporciona una composición sólida para administración oral como un sólido (preferentemente con una masa de 1,0 a 5,0 g) a un sujeto sano (tal como un ser humano) para utilizarla en un método para tratar,
 15 mejorar y/o prevenir el CCR y opcionalmente prevenir la constipación, donde la composición comprende:

- (a) 50 – 90% p/p (por ejemplo 60 a 90% p/p, preferentemente 70 a 90% p/p, más preferentemente 70 a 89% p/p, por ejemplo 75 a 89% p/p, por ejemplo, 78 a 89% p/p, 80 a 85% p/p, 81 a 85% p/p, 80 a 84% p/p, 82 a
 20 84% p/p) de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 10 - 40% p/p (por ejemplo, 10 a 25% p/p, 10 a 20% p/p, preferentemente 12 a 20% p/p, más preferentemente 12 a 19% p/p, 12 a 18% p/p, o 12 a 17% p/p, por ejemplo 14 a 20% p/p, 14 a 19% p/p o 14 a 18% p/p 14 a
 25 17% p/p) de un sólido tal como manitol; conjuntamente con
- (c) lubricante opcional, saborizante opcional y/o edulcorante opcional tal como se describió anteriormente; y

donde el método comprende administrar dicha composición de modo que el sujeto consuma hasta 6 g (o aproximadamente) de PEG diarios.

30

Preferentemente, dicho método comprende administrar dicha composición de modo que el sujeto consuma entre 2 g y 6 g, por ejemplo, 2 g a 5,5 g por día. Preferentemente, dicho método se lleva a cabo diariamente o día por medio. Preferentemente el método se lleva a cabo durante un período de por lo menos dos

semanas, preferentemente a menos un mes calendario, más preferentemente por lo menos 6 meses calendario consecutivos, o por lo menos 12 meses calendario consecutivos, o por lo menos 24 o por lo menos 36 meses calendario consecutivos.

5 En ciertas realizaciones de la invención descrita anteriormente, el sujeto humano puede ser alguien con una predisposición hacia el desarrollo de CCR sobre la base, por ejemplo, de su historia familiar (por ejemplo, una historia familiar de desarrollo de CCR), de su historia médica (por ejemplo, tratamiento de pólipos colónicos preexistentes y/o la presencia de una enfermedad que predispone a un
10 individuo al desarrollo de CCR, por ejemplo, poliposis familiar o síndrome de Lynch y/o un episodio anterior de CCR o adenoma de colon), estado de salud o estilo de vida (por ejemplo, debido a una dieta rica en grasas o la ingesta excesiva de alcohol).

15 Dado que los inventores de la presente determinaron que la edad promedio para el diagnóstico de CCR en el análisis del conjunto de datos que se brinda a continuación es 73,0 años para los hombres y 74,9 años para las mujeres, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en seres humanos de 50 años de edad o mayores, por ejemplo, de 55 años o
20 mayores tales como de 60 años o mayores, por ejemplo, de 60 a 70 años o de 65 a 70 o de 60 a 75 años.

 En otras realizaciones, el sujeto humano no está constipado y los métodos de la presente invención pueden tanto prevenir la constipación como tratar o
25 prevenir o mejorar el CCR en tales seres humanos.

 En otras realizaciones de la invención, se proporciona un kit (por ejemplo, un envase) que comprende una pluralidad de unidades (por ejemplo 5 o más, 10 o más, 20 o más) de composiciones de la invención como se describió anteriormente
30 conjuntamente con instrucciones para su uso. Por ejemplo, las instrucciones de uso pueden indicar que se pueden consumir una, dos o tres unidades/comprimidos de la invención por día, ya sea juntos o en una dosis dividida (por ejemplo, un comprimido a la mañana, un comprimido a la noche). Por consiguiente una composición en forma de dosificación unitaria oral (por ejemplo, un comprimido)

para utilizar en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR (y, opcionalmente, prevenir la constipación) en seres humanos comprende una cantidad (por ejemplo, una cantidad eficaz y sub-laxativa tal como aproximadamente 2,2 gramos) de un PEG y/o un copolímero de bloque de PEG
 5 método el cual comprende administrar una, dos o tres unidades de dicha composición por día. La composición puede utilizarse en un método tal como el que se describió anteriormente.

Por lo tanto, las composiciones de la invención son especialmente
 10 ventajosas para el consumo por parte de sujetos humanos en forma crónica (por ejemplo, a diario) dado que tienen buena sensación en boca e integridad estructural y proporcionan una cantidad de PEG útil en el contexto del cáncer colorrectal (especialmente en conjunción con los métodos de la invención) y aún así evitan las
 15 excesivas molestias gastrointestinales (tales como heces sueltas) que pueden considerarse incómodas o generalmente inaceptables cuando se consumen grandes cantidades de PEG en dicha forma crónica.

El lector de esta memoria descriptiva comprenderá que todas las realizaciones descriptas anteriormente se pueden interpretar en cuanto a la
 20 divulgación, separadamente, de una realización dirigida al PEG y una realización dirigida al copolímero de bloque de PEG.

Se hará evidente al lector de esta memoria descriptiva, que el término “que comprende” y sus variantes gramaticales, en relación con las realizaciones de la
 25 invención descriptas anteriormente, pueden ser en cambio “que consisten esencialmente en” o “que consisten en”.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención pero no la limitan.

30 **Ejemplo 1: Estudio de la asociación entre la exposición a un laxante con macrogol y el riesgo de padecer cáncer colorrectal**

1. Objetivos del estudio

- Describir la incidencia del cáncer colorrectal sobre la Base de Datos de

Investigación de la Práctica General (GPRD) siguiendo distintos tipos de exposición a los laxantes.

- Evaluar las asociaciones entre la exposición a un laxante que contiene macrogol y el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

5

2. Métodos

Fuente de datos y población del estudio

La GPRD

La Base de Datos de Investigación de la Práctica General (GPRD) es una base de datos computarizada que contiene datos longitudinales anónimos recolectados de la atención primaria en el R.U. Consiste principalmente en datos codificados ingresados en un sistema de computación por médicos de cabecera (*GP, por sus siglas en inglés*), como parte de la administración clínica de pacientes dentro de la atención primaria. La información que se ingresa en el sistema incluye detalles demográficos, síntomas y diagnósticos médicos, información detallada sobre prescripciones, derivaciones y admisiones hospitalarias y los resultados de las investigaciones y ensayos clínicos.

La naturaleza longitudinal de la información combinada con el gran tamaño de las muestras y la alta calidad de la información sobre consultas, factores de riesgo, diagnósticos, prescripciones y resultados significa que la GPRD presenta numerosas ventajas para la investigación. La distribución por edad y sexo de la población de pacientes en la base de datos en cualquier punto en el tiempo coincide exactamente con las estimaciones de la Oficina de Estadísticas Nacionales para toda la población de Inglaterra y Gales. Además, en el caso de numerosas comorbilidades, las cifras de la GPRD se correlacionan correctamente con las de otras fuentes del R.U. tales como las estadísticas sobre el cáncer y las cifras informadas por la Oficina de Estadísticas Nacionales. La GPRD es una fuente ampliamente utilizada y validada de información epidemiológica y constituye una valiosa fuente para la investigación epidemiológica.

Consideraciones para el diseño del estudio

La naturaleza de la exposición y del resultado de interés de este estudio significó que era necesario tomar en cuenta las siguientes consideraciones para

decidir sobre el diseño más adecuado para el estudio:

1. Los usuarios de laxantes diferirán en términos del riesgo de padecer CCR de aquellos que no son usuarios de laxantes. Por lo tanto, para disminuir el riesgo de “confusión por indicación” será necesario evaluar cualquier asociación dentro de la población de usuarios de laxantes.

2. El riesgo de padecer CCR aumenta exponencialmente con la edad. Por lo tanto es importante que cualquier coincidencia entre casos y controles se lleve a cabo sobre la base del año de nacimiento de los pacientes y no sobre bandas de edad más amplias.

3. El CCR tiene un período de latencia prolongado y el estado de exposición al momento del diagnóstico (típicamente la forma en que se mide el estado de exposición en los estudios epidemiológicos) no será el estado de exposición pertinente.

4. Los cambios en el movimiento intestinal podrían ser los primeros síntomas de CCR que se presenten y, por lo tanto, cuando se evalúa cualquier asociación entre el uso de laxantes y el CCR es necesario tener el cuidado de que los laxantes no hayan sido prescritos debido a los primeros síntomas presentados de CCR.

5. El uso de laxantes es a menudo “a demanda”, es intermitente y la gente cambia de productos.

En virtud de las complejidades de la asociación de interés, se concluyó que ningún diseño de estudio único podría proporcionar una respuesta completa. A fin de crear una visión completa de las investigaciones, se decidió que sería necesario llevar a cabo un estudio de tasas de incidencia de CCR en diferentes grupos expuestos a laxantes en combinación con un estudio de caso-control anidado dentro de la población del estudio de cohortes.

Se expondrán a continuación los métodos y resultados de ambos estudios.

A. Estudios descriptivos del uso de laxantes e incidencia de CCR

Período de estudio

El uso de Movicol® en el Reino Unido se autorizó en el año 1998 y el período del estudio comprende desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de marzo

de 2009. Sin embargo, las tendencias seculares de la información de prescripción presentada en este informe, se dan desde enero de 1992 hasta diciembre de 2008: el último año calendario completo del cual había información disponible.

5 Población del estudio

La población del estudio consistió en todos los pacientes permanentemente registrados en la GPRD o transferidos fuera de esta, una práctica del GP que proporciona datos que la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Médicos (*MHRA, por sus siglas en inglés*) considera que cumplen con los requisitos adecuados (*up-to-standard (UTS)*) para los propósitos de la investigación y que habían recibido ≥ 1 prescripción de laxante durante el período en que se consideró que su historia clínica era UTS. No existieron restricciones en cuanto a la edad.

Identificación de pacientes con cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal se definió de acuerdo con la 9na. edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Classification of Diseases*) e incluyó el código ICD-9 153-154.1 (inclusive). Sin embargo, el sistema de codificación de la GPRD no utiliza los códigos ICD, de modo que los casos incidentes de cáncer colorrectal se identificaron en la GPRD utilizando una combinación de “códigos de lectura” y la aplicación de tres algoritmos diferentes.

Identificación de usuarios de laxantes

Los pacientes eran aptos para su inclusión en el estudio de cohorte a partir del día siguiente de la primera prescripción de laxante registrada en adelante. Los productos laxantes se tomaron como aquellos clasificados en el capítulo 1.6.1 – 1.6.5 del Vademécum Británico (*British National Formulary (BNF)*). Los productos sobre la base de PEG en el capítulo 1.6.4 del BNF incluyen MOVICOL[®], que contiene aproximadamente 13.125 g de macrogol 3.350.

No se incluyeron aquellos pacientes cuya única o únicas prescripciones de laxantes se registraron fuera del período durante el cual se consideró que su historia clínica cumplía con los requisitos adecuados (UTS).

Clasificación de la exposición a laxantes

La exposición de los pacientes a laxantes se clasificó en tres categorías.

- i. Usuario de un laxante distinto de macrogol únicamente.
- ii. Usuario de macrogol únicamente o antes del uso de otros laxantes.
- iii. Usuario de macrogol después del uso de otros laxantes.

5 Hasta el momento de recibir su primera prescripción de macrogol en la GPRD, se clasificaban como “usuario de un laxante distinto de macrogol únicamente”. Desde el momento en que recibían su primera prescripción de macrogol se clasificaban tanto “usuario de macrogol únicamente o antes de otros” o “usuario de macrogol después de otros”, según correspondiera. Esto se debe a que, en el momento de realizar el estudio, existían las siguientes incertidumbres: a) no se consideraba que otros laxantes distintos de macrogol causarían un aumento o disminución del riesgo de CCR; b) no estaba claro si una dosis de macrogol podría tener un impacto sobre el riesgo de CCR, si existía un efecto umbral (se necesitaba una cantidad mínima de dosis para lograr una reducción del riesgo de CCR) o si existía una asociación dosis o duración-respuesta; y c) si, de existir una reducción del riesgo de CCR causada por la utilización de macrogol, esto se debía a la reducción en la iniciación del tumor o a la reducción en la progresión del tumor.

B. Estudio de caso-control

20 Población del estudio

El estudio de caso-control se anidó dentro de la cohorte de usuarios de laxantes de modo que todos los casos y controles se reclutaban de la cohorte de usuarios de laxantes identificada anteriormente.

Los casos y controles eran aptos para su inclusión en el estudio después de la fecha de su primera prescripción de laxante.

Clasificación de la exposición a laxantes

Igual que en el estudio de cohortes, la exposición de los pacientes a laxantes se clasificó en tres categorías.

- 30 i. Usuario de un laxante distinto de macrogol únicamente.
- ii. Usuario de macrogol únicamente o antes del uso de otros laxantes (“primero macrogol”).
- iii. Usuario de macrogol después del uso de otros laxantes (“primero otros laxantes”).

A lo largo de la mayor parte del estudio, las categorías i. e iii. hubieran reflejado la práctica común de acuerdo con los lineamientos de la prescripción, mientras que la categoría ii. hubiera resultado inusual. Esto se modificó en el año 2006 y se anticipa que se modificará aun más luego de la reciente publicación de una revisión Cochrane que arriba a la conclusión de que macrogol es la primera elección en laxantes.

Identificación de casos de cáncer colorrectal

Todos los casos de cáncer colorrectal fueron pacientes con CCR recientemente diagnosticado entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2009 y se identificaron utilizando los algoritmos y métodos descriptos anteriormente para el estudio de cohortes. La fecha índice se tomó como la fecha más temprana con evidencia de diagnóstico de CCR y se determinó utilizando los mismos criterios que para el estudio descriptivo de tasas de incidencia de CCR. Se requería que los casos de cáncer colorrectal tuvieran ≥ 6 meses de datos UTS antes de que la fecha índice de CCR posibilitara la recolección de información sobre covarianza.

Identificación de controles

Se identificaron seis controles para cada caso de CCR a fin de obtener potencia estadística óptima. Por definición, las muestras de controles tienen que tomarse de la población que dio origen a los casos. Por lo tanto, se tomaron las muestras de controles de la misma población de cohorte laxativa y se exigió que estuvieran libres de enfermedad (que no tuvieran diagnóstico de cáncer colorrectal) a la fecha índice del caso y antes de esta. Además, para eliminar la confusión por edad y sexo, tenían que tener el mismo año de nacimiento y ser del mismo sexo según el caso. También se exigió que los controles tuvieran ≥ 6 meses de datos UTS antes de que la fecha índice del caso posibilitara la recolección de información sobre covarianza y se les exigió haber recibido ≥ 1 prescripción de un laxante con anterioridad a la fecha índice de CCR del caso coincidente.

Consideraciones acerca de la potencia

Sobre la base de la presunción de que macrogol tenía el 10% de participación en el mercado de laxantes y con la selección de 6 controles por caso, para demostrar una reducción del 20% en el riesgo de CCR, el estudio de caso-

control anidado de riesgo de CCR requería aproximadamente 2.360 casos recientemente diagnosticados; para demostrar un 25% de reducción del riesgo se requerían 1480 casos. Si macrogol tenía el 20% del mercado, entonces esas cifras se convertían en 1.290 y 800 respectivamente.

5

Retraso de la fecha índice de cáncer colorrectal

Dado que era poco probable que la exposición en la fecha índice fuera relevante, se seleccionaron conjuntos de controles adicionales en la fecha índice menos 6 meses, menos 12 meses, menos 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 y 60 meses y se realizaron los análisis de exposición y factores de riesgo para cada uno de estos conjuntos de análisis sobre la base de las “nuevas” fechas índice. Esto significa que se ignoró cualquier modificación en el estado de exposición o en los factores de riesgo durante el período entre la “nueva” fecha índice y la fecha índice original sobre la base de que no eran relevantes debido a que el cáncer ya estaba presente pero simplemente aún no se había diagnosticado.

15

Se elaboró la hipótesis de que si los laxantes con macrogol en verdad disminuyeron el riesgo de CCR, entonces cualquier asociación encontrada se volvería más fuerte o permanecería estable con el retraso de la fecha índice.

20 Relación dosis-respuesta

Para los laxantes osmóticos, se calculó para todos los casos y controles la dosis total recibida (mililitros de lactulosa y saquitos de macrogol). Se evaluó la asociación entre el riesgo de CCR y la dosis de laxante prescripta.

25 Identificación de información sobre factores potenciales de riesgo de padecer cáncer colorrectal

Se recolectó la información, cuando estuvo disponible, tanto para casos como para controles para cada una de la covarianzas detalladas a continuación. El riesgo de CCR está relacionado con la dieta y no se registra dentro de la GPRD información sobre la dieta. Sin embargo, se incluyó la información sobre el nivel socioeconómico (NSE) y el índice de masa corporal (IMC) como mediciones indirectas.

30

Covarianzas presentes en la GPRD de las que se informó o se sugirió que

son factores de riesgo, o que tienen efectos que protegen frente al cáncer colorrectal.

Covarianzas

Cigarrillo

5 Alcohol

Índice de masa corporal (IMC)

Nivel socioeconómico (NSE)

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Diagnóstico de cáncer distinto de cáncer colorrectal

10 Diabetes

Colecistectomía

Prescripciones por:

Dosis bajas de aspirina (<300 mg)

Dosis no bajas de aspirina (≥300 mg)

15 Inhibidores COX-2

Fármacos AINE distintos de aspirina no selectivos

Laxantes que contienen dantrón

Estatinas

Opioides

20 Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Suplementos de calcio

5-ASA

Análisis estadísticos

25 Se realizaron análisis de regresión logística condicional para evaluar toda asociación entre la exposición a macrogol y el riesgo de cáncer colorrectal. Se consideró la totalidad de las covarianzas significantes en el nivel de $p < 0,20$ en el análisis de univarianza para incluirlas en los modelos multivariantes. Las covarianzas permanecían en el modelo multivariante si $p \leq 0,05$ o si alteraban el

30 riesgo estimado por encima de 10%. Se llevaron a cabo ensayos para interacciones entre las variables y se evaluó la estabilidad de los modelos utilizando el estadístico de Hosmer-Lemeshow.

C. Resultados

Incidencia del cáncer colorrectal en la GPRD

Se identificó un total de 14.598 casos incidentes de CCR potenciales en la GPRD entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de marzo de 2009, además de lo cual
5 había 255 casos de cáncer de ano que se incluyeron para comparar la incidencia de CCR en la GPRD con las cifras del R.U. que informaron los registros sobre cáncer. Del total de 14.853 casos de cáncer colorrectal y de ano identificados, 2.402 (16,7%) tenían un código que establecía específicamente el tipo de cáncer
10 pero sin registro de evidencia respaldatoria del diagnóstico.

Utilización de fármacos laxativos en la GPRD

Se identificaron 872.959 pacientes en la GPRD que habían recibido un total de 9.866.699 prescripciones de laxantes entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de
15 marzo de 2009. Se identificó un total de 721.513 prescripciones de laxantes con macrogol para 155.609 individuos, de los cuales 1.297 (0,2%) eran prescripciones para preparaciones para limpieza intestinal (Klean-Prep® o Moviprep®).

Se descubrió que la cantidad anual de prescripciones de laxantes registradas en la GPRD aumentó a lo largo del tiempo en línea con el aumento en
20 la cantidad de pacientes que aportan datos a la base. En el año 2007 se emitió un total de 836.391 prescripciones de productos laxativos. Es probable que la razón de la leve reducción en la cantidad de prescripciones registradas en el año 2008 sea el resultado de la demora en algunas prácticas de GP en cargar sus últimas
25 recolecciones de datos en la MHRA. Se observó un aumento continuo y sostenido de la cantidad de prescripciones de laxativos con macrogol a continuación de la primera autorización para comercializar Movicol®.

Aproximadamente dos tercios de las prescripciones de laxantes en la GPRD
30 se prescribieron a mujeres y un tercio a hombres. Una proporción levemente mayor de prescripciones de macrogol se emitió a niños y adolescentes y adultos con edades entre 30 y 59 años en comparación con toda clase de prescripciones de laxantes.

Estudio de caso-control

Se identificaron 4.734 casos incidentes aptos de cáncer colorrectal. De los 4.734 casos de CCR, 1.592 (33,6%) únicamente habían recibido la prescripción de un laxante en los 6 meses previos a la fecha índice de CCR.

- 5 De estos casos, 49,3% eran hombres y 50,7% eran mujeres. El CCR es más común en hombres pero es probable que la proporción levemente mayor de casos identificados de mujeres refleje la distribución por edad y sexo de la cohorte de usuarios de laxantes combinada con el hecho de que en promedio las mujeres viven más que los hombres. La edad promedio al diagnóstico era de 73,0 años
- 10 (DS=10,9) y 74,9 años (DS=12,2) para hombres y mujeres respectivamente.

Por lo tanto, únicamente estos casos fueron aptos para su inclusión en el conjunto de análisis de fecha índice-Tabla 1.

Tabla 1: Cantidad de casos y controles coincidentes en cada uno de los conjuntos de análisis con fechas retrasadas.

Conjunto de análisis	Casos (n)	Controles (n)
Fecha índice	4.734	28.404
Fecha índice -6m	3.142	18.852
Fecha índice -12m	2.722	16.332
Fecha índice -18m	2.445	14.670
Fecha índice -24m	2.195	13.170
Fecha índice -30m	1.982	11.892
Fecha índice -36m	1.789	10.734
Fecha índice -42m	1.636	9.816
Fecha índice -48m	1.481	8.886
Fecha índice -54m	1.351	8.106
Fecha índice -60m	1.214	7.284

Se observó una potencial relación dosis-respuesta para la cohorte en la “exposición a macrogol luego de otros” en 24 meses (Tabla 2) y 36 meses (Tabla 3)

con anterioridad a la fecha índice.

Tabla 2 - Exposición total a Macrofol 24 meses antes de la fecha índice

Cantidad de saquitos	N (Casos)	Razón de probabilidades	95% CI
<20	99 (14)	1,02	0,57-1,80
21-30	124 (17)	0,98	0,58-1,66
31-60	154 (22)	0,97	0,62-1,54
61-180	144 (13)	0,57	0,32-1,02
>180	140 (11)	0,50	0,27-0,94

5 **Tabla 3 - Exposición total a Macrofol 36 meses antes de la fecha índice**

Cantidad de saquitos	N (Casos)	Razón de probabilidades	95% CI
<20	76 (7)	0,61	0,28-1,34
21-30	70 (8)	0,75	0,36-1,59
31-60	94 (11)	0,80	0,42-1,52
61-180	85 (5)	0,36	0,15-0,90
>180	82 (6)	0,45	0,20-1,04

- 10 Dado que Movicol® contiene aproximadamente 13.125 g de macrofol 3.350 por saquito se puede realizar el cálculo respecto de la exposición total a macrofol a lo largo de los respectivos períodos que demuestran una reducción en el riesgo de padecer CCR. Véanse las Tablas 4 y 5 a continuación donde se proporciona la exposición total a macrofol durante 24 meses y 36 meses respectivamente, junto con el equivalente a 12 meses, un mes, una semana y un día.

Tabla 4: exposición a macrogol durante 24 meses (gramos)

Cantidad de saquitos	24 meses	Equivalente a 12 meses	Equivalente a 1 mes	Equivalente a una semana	Equivalente a un día
61-180	800,6-2.362,5	400,3-1.181,3	33,3-98,4	7,7-22,7	1,1-3,2
180+	2.362,5+	1.181,3+	98,4+	22,7+	3,2+

Tabla 5: exposición a macrogol durante 36 meses (gramos)

Cantidad de saquitos	36 meses	Equivalente a 12 meses	Equivalente a 1 mes	Equivalente a una semana	Equivalente a un día
61-180	800,6-2.362,5	266,9-787,5	22,2-65,6	5,1-15,1	0,73-2,2
180+	2.362,5+	787,5+	65,6+	15,1+	2,2+

Ejemplo 2: Comparación de comprimidos que contienen distinto % p/p de manitol, útiles en la invención

5

Se prepararon los comprimidos descritos en la Tabla 6 combinando los ingredientes secos y comprimiéndolos mediante una máquina con punzón y matriz. En el caso de los comprimidos 2A a 2C, la máquina era una Manesty D con 16 punzones con punzón convencional de acero inoxidable y matriz plana con diámetro de 22mm y borde biselado e insertos de PTFE y vulcalon fabricada por I Holland Ltd. En el caso de los comprimidos 2D y 2E, las cantidades de la formula unitaria se comprimieron en una máquina Manesty D a una velocidad normal de fabricación y con punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22mm y borde biselado. Se observaron las propiedades de los comprimidos las cuales se proporcionan en la Tabla 6b a continuación.

10

15

El comprimido 2A tenía un sabor aceptable. Sin embargo, los comprimidos eran proclives a adherirse a la máquina elaboradora de comprimidos, y muchos comprimidos estaban decapados o laminados, lo que los tornaba descartables.

20

El comprimido 2B contenía el mismo saborizante que el comprimido 2A,

pero más manitol (15,3% versus 9,1% en 2A) y menos saborizante (1,5% versus 5,4%). El comprimido 2B tenía un sabor inaceptable y no había evidencia de adherencia en la máquina elaboradora de comprimidos, ni decaído ni laminado de los comprimidos. El comprimido 2C contiene cantidades de PEG, manitol y estearato de magnesio similares a las del comprimido 2B, pero el saborizante es menta. Presenta características similares al comprimido 2B. El comprimido 2D no contenía saborizante, y contenía 10% de manitol. Este no mostró decaído ni adherencia y sólo una pequeña cantidad de astillado. El comprimido 2E no contenía saborizante, y contenía 40% de manitol. Este mostró buenas características de elaboración. Los comprimidos 2D y 2E no tenían un sabor distintivo en comparación con los comprimidos 2A a 2C. Esto se debe muy probablemente a la falta de saborizante. El sabor, sin embargo, no era desagradable. Los comprimidos 2F y 2H mostraron en su totalidad buenas características de elaboración y un sabor aceptable.

15

Se observa que un comprimido que contiene de 59,5 a 89,5% p/p de PEG (en particular 82,7 u 82,9% p/p de PEG) y 10 a 40% p/p de manitol (en particular 15,3 a 16,2% p/p de manitol) posee características de elaboración mejoradas en relación con un comprimido que contiene 85,0% de PEG y 9,1% de manitol.

Tabla 6a – Composición de los comprimidos 2A a 2E

Componente	Comprimido 2A		Comprimido 2B			Comprimido 2C			Comprimido 2D		Comprimido 2E	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Lote de 255kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Lote de 255kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.339mg (85,0%)	4,25kg	2.273,7 mg (82,7%)	4,144kg	211kg	2.284mg (82,9%)	4,155kg	212kg	2.685mg (89,5%)	4,48kg	1.785mg (59,5%)	2,98kg
Manitol	250mg (9,1%)	0,45kg	420,75 mg (15,3%)	0,765kg	39kg	446mg (16,2%)	0,810kg	41kg	300mg (10%)	0,50kg	1.200mg (40%)	0,75kg
Estearato de magnesio	13,75mg (0,5%)	0,03kg	13,75mg (0,5%)	0,025kg	1kg	13,75mg (0,5%)	0,025kg	1kg	15mg (0,5%)	0,03kg	15mg (0,5%)	0,03kg
Saborizante	150mg (5,4%) (frambuesa-limón)	0,27kg	41,8mg (1,5%) (frambuesa-limón)	0,075kg	4kg	11mg (0,4%) (menta)	0,020kg	1kg	-	-	-	-
Peso total	2.752,75 mg		2.749,3 mg			2.754,75 mg			3.000mg		3.000mg	

Tabla 6a (continuación)

Componente	Comprimido 2F		Comprimido 2G		Comprimido 2H	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.270mg (79%)	3,96Kg	2.045mg (74%)	3,705Kg	1.900mg (69%)	3,46Kg
Manitol	574mg (20%)	1,0Kg	690mg (25%)	1,25Kg	827mg (30%)	1,5Kg
Estearato de magnesio	14mg (0,49%)	0,025Kg	14mg (0,5%)	0,025Kg	14mg (0,5%)	0,025Kg
Saborizante	11mg (Menta) (0,38%)	0,02Kg	11mg (menta) (0,4%)	0,02Kg	11mg (Menta) (0,4%)	0,02Kg
Peso total	2.870mg	5,0Kg	2.760mg	5,0Kg	2.756mg	5,0Kg

Tabla 6b – Propiedades de los comprimidos 2A a 2E

Facilidad de elaboración	Algo de decapado, astillado y adherencia a los punzones.	Elaboración confiable con mínimo decapado, astillado o adherencia a escala de 255kg. Buenos pesos y dureza en la totalidad de un lote a escala de 5kg.	Elaboración confiable con mínimo decapado, astillado o adherencia a escala de 255kg. Ni adherencia ni decapado; buen peso y control de dureza; buen aspecto a escala de 5kg.	Algo de astillado de los comprimidos, pero aceptable. Peso y dureza homogéneos.	Buen control, buen aspecto.
Sabor	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Insípido	Insípido
Dureza	No se midió	8,95-14,29kg (medición para un lote de 5kg)	6,34-9,19kg (medición para un lote de 5kg)	4,42-7,34kg	5,96-10,2kg

Tabla 6b (continuación) – Propiedades de los comprimidos 2F a 2H

Facilidad de elaboración	Buen aspecto del comprimido, sin decapado	Buen aspecto del comprimido, sin decapado	Buen aspecto del comprimido, sin decapado
Sabor	Sabor aceptable	Sabor aceptable	Sabor aceptable
Dureza	6,28-14,4Kg	5,12-7,5Kg	7,27Kg – 10,15Kg

Ejemplo 3: Comparación de comprimidos que contienen manitol y diferentes % p/p de estearato de magnesio

5 Se prepararon los comprimidos descritos en la Tabla 7a. Se dispensaron los materiales y luego se mezclaron en bolsa. Se comprimieron las cantidades de la fórmula unitaria en una máquina Manesty D a velocidad normal de elaboración y con un punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22 mm y borde biselado e insertos de PTFE. Se observaron las propiedades de los comprimidos, las cuales se proporcionan en la Tabla 7b a continuación.

10

Se observa en las Tablas 7a y 7b que los comprimidos que contienen PEG y 15% p/p de manitol y 0,2%, 0,5% o 5,0% p/p de estearato de magnesio tienen buenas propiedades de elaboración y sabor aceptable.

Tabla 7a – Composición de los comprimidos 3A a 3C

Componente	Comprimido 3A		Comprimido 3B		Comprimido 3C	
	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg	Fórmula unitaria	Mezcla bolsa 5kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.544mg (84,8%)	4,24kg	2.400mg (80%)	4,0kg	2.535mg (84,5%)	4,23kg
Manitol	450mg (15%)	0,75kg	450 mg (15%)	0,75kg	450mg (15%)	0,75kg
Estearato de magnesio	6mg (0,2%)	0,01kg	150mg (5%)	0,25kg	15mg (0,5%)	0,03kg
Saborizante	-	-	-	-	-	-
Peso total	3.000 mg		3.000 mg		3.000 mg	

Tabla 7b – Propiedades de los comprimidos 3A a 3C

Facilidad de elaboración	Comprimidos aceptables, sin decapado	Comprimidos aceptables	Leve decapado
Sabor	Insípido	Insípido, ligeramente artificial	Sabor mejorado
Dureza	5,4-11,0kg	4,42-7,34kg	0,4-6,1kg

Ejemplo 4: Comparación de diversos sabores de comprimidos que contienen PEG + manitol, útiles en la invención

Se prepararon comprimidos análogos a los comprimidos del Ejemplo 2 con una variedad de saborizantes combinando los ingredientes secos y comprimiendo en una máquina de punzón y matriz. La máquina era una Manesty D con 16 punzones con punzón convencional y matriz de acero inoxidable plana con diámetro de 22 mm y borde biselado e insertos de PTFE y vulcanon fabricada por I Holland Ltd.

10

Se proporcionaron los comprimidos a un panel de degustación. Se le pidió al panel que probara cada uno de los comprimidos poniendo énfasis en el sabor, calificándolos desde 1 (desagradable) hasta 5 (agradable). Había 22 degustadores y se sumaron sus calificaciones. Se halló que se preferían los comprimidos con sabor a menta (calificación = 65) y los comprimidos con sabor a limón-frambuesa (calificación = 87) por sobre los comprimidos con sabor a lima-limón (calificación = 37) y los comprimidos con sabor a naranja (calificación = 23).

15

Ejemplo 5: Comparación de comprimidos que contienen otros sólidos diversos, útiles en la invención

20

De la misma forma que los comprimidos del Ejemplo 2 anterior, se prepararon comprimidos que contenían otros sólidos distintos de manitol. La composición y las propiedades de estos comprimidos se detallan en la Tabla 8a y 8b a continuación.

25

Tabla 8a – Comparación de sólidos alternativos

Componente	Comprimido 5A Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 5B Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 5C Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.276mg/4,145Kg (83%)	2.279mg/4,145Kg (83%)	2.280mg/4,145Kg
Sólido	<u>Sorbitol</u> 445mg/0,81Kg (16,2%)	<u>Lactosa/Almidón</u> ¹ 446mg/0,81Kg (16,2%)	<u>Xilitol</u> 446mg/0,81Kg
Estearato de magnesio	14mg/0,025Kg (0,51%)	14mg/0,025Kg (0,51%)	14mg/0,025Kg (0,51%)
Saborizante	11mg/0,02Kg (0,40%)	11mg/0,02Kg (0,40%)	11mg/0,02Kg (0,40%)
Peso total	2.746mg / 5,0Kg	2.753mg/5,0Kg	2.750mg/5,0Kg

1. El compuesto lactosa/almidón, StarLac® (Roquette Pharma, Northants, RU) es un compuesto secado por pulverización que consiste en 85% de monohidrato alfa-lactosa (Farmacopea Europea / Farmacopea de los EE.UU. – Formulario Nacional de los EE.UU.) y 15% de materia seca de almidón de maíz (Farmacopea Europea / Farmacopea de los EE.UU. – Formulario Nacional de los EE.UU.).

Tabla 8b – Propiedades de los comprimidos 5A a 5C

Facilidad de elaboración	Comprimido con buen aspecto, sin decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado
Sabor	Sabor correcto, pero carece de la sensación en boca mejorada de los comprimidos con manitol	Buena dureza, sabor insípido	Sabor correcto, pero el comprimido es demasiado blando
Dureza	6,97-10,09Kg	4,13-9,4Kg	4,67-7,99Kg

Ejemplo 6 – Comparación de comprimidos que contienen otros sólidos diversos, útiles en la invención

- 5 De la misma forma en que se prepararon los comprimidos del Ejemplo 2 precedente, se prepararon comprimidos que contienen otros sólidos distintos de manitol. La composición y las propiedades de estos comprimidos se detallan en la Tabla 9a y 9b a continuación.

10 **Tabla 9a – Comparación de sólidos alternativos**

Componente	Comprimido 6A Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 6B Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg	Comprimido 6C Cantidad unitaria/ Mezcla 5Kg
PEG PM promedio 3.000-4.000	2.279mg/4,145Kg (82,9%)	2.279mg/4,145Kg (82,9%)	2.263mg/4,145Kg (82,9%)
Sólido	<u>Lactosa</u> 445mg/0,810Kg (16,2%)	<u>Dextrato</u> ¹ 440mg/0,800Kg (16,0%)	<u>Celulosa</u> ² 442mg/0,810Kg (16,2%)
Estearato de magnesio	14mg/0,025Kg (0,5%)	14mg/0,025Kg (0,50%)	13,6mg/0,025Kg (0,5%)
Saborizante	11mg/0,020Kg (0,4%)	11mg/0,020Kg (0,4%)	11mg/0,020Kg (0,4%)
Peso total	2.750mg/5,0Kg	2.746mg/4,99Kg	2.730mg/5,0Kg

¹ Emdex[®], comercializado por JRS Pharma, Rosenberg, Alemania.

² Avicel[®], celulosa microcristalina, comercializada por FMC biopolímeros, Filadelfia, EE.UU.

Tabla 9b – Propiedades de los comprimidos 6A a 6C

5

Facilidad de elaboración	Comprimido con buen aspecto, sin decapado, dureza adecuada	Comprimido con buen aspecto, con algo de decapado	Comprimido con buen aspecto, sin decapado
Sabor	Sabor correcto, pero demasiado insípido	Sabor agradable pero demasiado suave	Sabor desagradable
Dureza	5,2-13,6Kg	5,4-11,9Kg	7,1-13,4Kg

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende PEG o copolímero de bloque de PEG para la preparación de un medicamento para su uso en un método de
5 tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en un ser humano comprendiendo el método la administración de aproximadamente 800 gramos o más, tal como por ejemplo entre 800 gramos y 2.362 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 36 meses consecutivos.
- 10 2. Uso de una composición que comprende PEG o copolímero de bloque de PEG para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en un ser humano comprendiendo el método la administración de aproximadamente 800 gramos o más, tal como por
15 ejemplo entre 800 gramos y 2.362 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 24 meses consecutivos.
3. Uso de una composición que comprende PEG o copolímero de bloque de PEG para la preparación de un medicamento para su uso en un método de
tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en un ser humano comprendiendo el
20 método la administración de aproximadamente 800 gramos o más, tal como por ejemplo entre 800 gramos y 2.362 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 18 a 36 meses consecutivos.
- 25 4. Uso de una composición que comprende PEG o copolímero de bloque de PEG para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en un ser humano comprendiendo el método la administración diaria de entre 0,1 gramos y 6,0 gramos de PEG o
copolímero de bloque de PEG.
- 30 5. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para tratar el CCR en seres humanos.
6. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para mejorar el CCR en seres humanos, por ejemplo al reducir la incidencia y/o

el crecimiento de focos de criptas aberrantes (FCA).

7. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para prevenir el CCR en seres humanos.

5

8. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para tratar, mejorar y/o prevenir el CCR en seres humanos y para el uso simultáneo en la prevención de la constipación y/o mantener el tiempo de tránsito gastrointestinal normal en seres humanos.

10

9. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el método comprende administrar entre 266 y 1.181 gramos, por ejemplo entre 400,3 y 1.181,3 gramos o entre 266,9 y 787,5 gramos o 400,3 y 787,5 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de 12 meses calendario consecutivos.

15

10. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el método comprende administrar entre 22 y 98 gramos, por ejemplo entre 33,3 y 98,4 gramos o entre 22,2 y 65,6 gramos o 65,6 gramos y 98,4 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un mes.

20

11. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el método comprende administrar entre 5,1 y 22,7 gramos, por ejemplo entre 7,7 y 22,7 gramos o entre 5,1 y 15,1 gramos o entre 15,1 gramos y 22,7 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de una semana.

25

12. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el método comprende administrar entre 0,73 y 3,22 gramos, por ejemplo entre 1,1 y 3,2 gramos o entre 0,73 y 2,2 gramos o entre 2,2 gramos y 3,2 gramos, de PEG o copolímero de bloque de PEG durante un período de un día.

30

13. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende entre 0,2 y 6,4 gramos de PEG o copolímero de

bloque de PEG.

14. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende entre 3,0 y 5,0 gramos de PEG o copolímero de
5 bloque de PEG.

15. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende entre 1,0 y 4,0 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG.
10

16. Uso de una composición según la reivindicación 15 que comprende entre 1,5 y 2,5 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG.

17. Uso de una composición según la reivindicación 16 que comprende
15 entre 2,0 y 2,5 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG.

18. Uso de una composición según la reivindicación 17 que comprende 2,2 gramos aproximadamente de PEG o copolímero de bloque de PEG.

20 19. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18 la cual se administra diariamente durante un período de 24 o 36 meses calendario consecutivos.

20. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones
25 13 a 18 la cual se administra intermitentemente durante un período de 24 o 36 meses calendario consecutivos.

21. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el PEG tiene un peso molecular promedio entre 1.000 y 8.000
30 Dalton.

22. Uso de una composición según la reivindicación 21 donde el PEG tiene un peso molecular promedio entre 3.000 y 8.000 Dalton.

23. Uso de una composición según la reivindicación 22 donde el PEG tiene un peso molecular promedio seleccionado del grupo que consiste en 3.350, 4.000, 6.000, 8.000 Dalton.

5 24. Uso de una composición según la reivindicación 23 donde el PEG se selecciona del grupo que consiste en macrogol 3.350, macrogol 4.000, macrogol 6.000, macrogol 8.000.

10 25. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el ser humano está predispuesto al desarrollo de CCR, por ejemplo debido a la historia familiar y/o a la historia médica tal como un episodio previo de CCR o pólipos colónicos, síndrome de Lynch, poliposis familiar y/o el estado de salud y/o el estilo de vida.

15 26. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el ser humano tiene 50 años de edad o más, por ejemplo, 55 años o más tal como 60 años o más, por ejemplo 60 a 75 años o 65 a 75 años.

20 27. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de dosificación oral.

25 28. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición está en forma de comprimido, cápsula, comprimido oblongo, pastilla, polvo, granulado, líquido.

29. El uso de una composición que comprende:
 (a) 50 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
 30 (b) 10 – 40% p/p de un sólido;
 (c) opcionalmente excipientes adicionales tales como saborizantes, edulcorantes y lubricantes,
 para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en un ser humano.

30. Uso de una composición según la reivindicación 29 que es una composición sólida para administración oral como un sólido.

5 31. Uso de una composición según la reivindicación 29 o 30 donde la composición está en la forma de un comprimido, tal como un comprimido para masticar o chupar.

10 32. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 donde el sólido del componente (b) se selecciona del grupo: sorbitol; lactosa; lactosa y almidón, como por ejemplo un compuesto que comprende monohidrato de lactosa y almidón de maíz tal como Starlac®; dextratos; celulosa; xilitol; maltitol y manitol.

15 33. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 que comprende 82 a 84% p/p de PEG.

20 34. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33 que comprende 10 a 20% p/p del sólido del componente (b).

 35. Uso de una composición según la reivindicación 34 donde el sólido del componente (b) es manitol, por ejemplo, manitol granulado.

25 36. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35 donde el PEG tiene un peso molecular promedio entre 3.000 y 4.000 Da.

 37. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36 que comprende:

- 30 (a) 70 – 90% p/p de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da;
- (b) 10 – 20% p/p de un sólido tal como manitol;
- (c) 0 – 2,0% p/p de lubricante; y
- (d) 0 – 2,0% p/p de saborizante.

38. Uso de una composición según la reivindicación 37, que comprende PEG y manitol en una proporción en peso de PEG:manitol de 3:1 a 9:1.

39. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38 que comprende un lubricante en una cantidad de 2,0% p/p o menos, por ejemplo 0,2 a 0,8% p/p, por ejemplo 0,5% p/p.

40. Uso de una composición según la reivindicación 39 donde el lubricante es estearato de magnesio.

10

41. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 40 que comprende un saborizante.

42. Uso de una composición según la reivindicación 41 donde el saborizante es menta, preferentemente presente en un nivel de 0,1 a 1% p/p, por ejemplo, 0,4% p/p, o frambuesa-limón, preferentemente presente con un nivel de 0,5 a 2% p/p, por ejemplo, 1,5% p/p.

43. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 42 que está sustancialmente exenta de electrolitos, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio, sulfatos tales como sulfato de sodio o fosfatos.

44. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 43 que tiene una masa de 0,5 a 10 g, por ejemplo, 1,0 a 5,0 g.

45. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44 que tiene una masa de 2,0 a 3,5 g y comprende:

- (a) 1,00 – 3,15 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio dentro del rango de 2.000 a 10.000 Da; y
- (b) 0,20 – 1,40 g de manitol.

46. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 45 caracterizado porque el método de tratamiento, mejora y/o prevención del

CCR en un ser humano al que se destina el medicamento preparado comprende la administración de PEG o copolímero de bloque de PEG de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

5 47. Un kit que comprende una pluralidad de unidades de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 46 junto con instrucciones de uso.

 48. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el método comprende un copolímero de bloque de PEG tal
10 como Pluronic® F68.

 49. Uso de una composición que comprende PEG o copolímero de bloque de PEG para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento, mejora y/o prevención del CCR en humanos comprendiendo el
15 método la administración diaria de entre 0,2 a 6,4 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG, en la que 800 gramos o más de PEG o copolímero de bloque de PEG es administrado durante un periodo de 24 a 36 meses consecutivos.

 50. Uso de la composición según la reivindicación 49, en el que el
20 método comprende la administración diaria de entre 1.0 a 4.0 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG.

 51. Uso de la composición según la reivindicación 50, en el que el
25 método comprende la administración diaria de entre 1.5 a 2.5 gramos de PEG o copolímero de bloque de PEG.



②① N.º solicitud: 201131772
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.11.2011
③② Fecha de prioridad: **04-11-2010**
10-11-2010

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/765** (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2011051659 A1 (CORPET, D. et al.) 13.12.2001, página 1, párrafos 14-20; página 2, párrafos 21,22; reivindicaciones.	1-48
X	DORVAL E et al. Polyethylene glycol and prevalence of colorectal adenomas: Population-based study of 1165 patients undergoing colonoscopy. Gastroenterologie Clinique et Biologique 10.2006 VOL: 30 No: 10 Pags: 1196-1199 ISSN 0399-8320 (print) Doi: doi:gcb-10-2006-30-10-0399-8320-101019-200519792, resumen, página 1198, conclusion.	1-48

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.03.2013

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.03.2013

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-48

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-48

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2011051659 A1 (CORPET, D. et al.)	13.12.2001
D02	DORVAL E et al. Polyethylene glycol and prevalence of colorectal adenomas:Population-based study of 1165 patients undergoing colonoscopy. Gastroenterologie Clinique et Biologique 10.2006 VOL: 30 No: 10 Pags: 1196-1199 ISSN 0399-8320 (print) Doi:doi:gcb-10-2006-30-10-0399-8320-101019-200519792, resumen, página 1198, conclusion.	30.09.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de una composición que comprende polietilenglicol (PEG) o copolímero de bloque de polietilenglicol (PEG) para la preparación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento, mejora o prevención del cáncer colorrectal (CCR) en un ser humano comprendiendo el método de administración de entre 800 gramos y 2362 gramos durante un periodo de 18 a 36 meses consecutivos.

El documento D1 se refiere al uso de un laxante osmótico no fermentado como agente activo para la preparación de un producto medicinal para tratar y/o prevenir los cánceres de colon y recto. Este estudio se realizó en ratas. Este compuesto es un poliol que puede ser polietilenglicol o polietilenpolipropilen glicol o mezclas de ambos (ver páginas 1 y 2, párrafos 14-22).

El documento D2 se refiere a un estudio realizado en seres humanos para determinar la potencia del PEG en la dieta para la prevención de adenomas colorrectales.. Se utilizan diferentes laxantes comerciales y se concluyó que su consumo estaba asociado a una menor incidencia de tumores colorrectales.

A partir de la información contenida en los documentos D1 y D2, el experto en la materia encontraría indicios para, en el ejercicio de una experimentación rutinaria, diseñar la posología adecuada al tratamiento en humanos con una razonable expectativa de éxito.

En consecuencia, no se puede considerar que la invención tal y como se define en las reivindicaciones 1-48 de la presente solicitud presente actividad inventiva (artículo 8.1 de la L.P).