



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0416702-3 B1



(22) Data do Depósito: 17/11/2004

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA EM UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, E, KIT

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61P 1/10; A61K 33/42; A61K 31/765.

(30) Prioridade Unionista: 19/11/2003 US 60/523142.

(73) Titular(es): INKINE PHAMACEUTICAL COMPANY, INC..

(72) Inventor(es): STEPHEN SKIENDZIELEWSKI; MARTIN ROSE; NGOC DO.

(86) Pedido PCT: PCT US2004038220 de 17/11/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/051361 de 09/06/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/05/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA, KIT, MÉTODO DE PURGAR O CÓLON DE UM PACIENTE, E, PROCESSO DE PRODUZIR A FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA Esta invenção refere-se às novas composições purgativas colônicas em uma forma de dosagem sólida, compreendendo pelo menos um purgante e pelo menos um aglutinante solúvel, ou não-fermentável, solúvel, tal como poli(etileno-glicol). Em adição, esta invenção refere-se aos métodos de uso de composições purgativas colônicas. As presentes composições e os métodos são designados para melhorar a tolerância e a aceitação do paciente, enquanto que ao mesmo tempo melhoram a qualidade da limpeza intestinal. As formulações e os métodos desta invenção são particularmente úteis para limpar o intestino antes de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos e também podem ser empregados em dosagens menores como um laxante para promover a eliminação e/ou para aliviar a constipação.

“FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA EM UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, E, KIT”

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o Pedido de Patente Provisório U.S. no 60/523.142, depositado em 19 de novembro de 2003, cuja apresentação fica aqui incorporada como referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] Esta invenção diz respeito a formulações purgativas colônicas na forma de dosagem sólida, e a seu uso. Em certas formas de realização desta invenção, a formulação contém pelo menos um purgante e pelo um aglutinante solúvel, o qual significativamente melhora a visualização do cólon e da tolerância do paciente. Em outras formas de realização da invenção, a formulação é livre de aglutinante insolúvel ou apenas contém níveis de aglutinante insolúvel, que não impedem a visualização do cólon. O aglutinante pode ser não fermentável em certas formas de realização da invenção.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0003] É desejável identificar compostos que limpem suficientemente o cólon, mas que não causem efeitos colaterais adversos. É também desejável identificar compostos que sejam usados para tratar da constipação e promovam a eliminação fecal, por exemplo, mas que não produzam efeitos colaterais incômodos ou embaraçosos como gases. Adicionalmente, a desobstrução completa dos intestinos, dos detritos fecais, é um pré-requisito necessário antes de uma variedade de procedimentos de diagnósticos e cirúrgicos. A limpeza é importante, por exemplo, a fim de que se visualize suficientemente a aparência macroscópica ou microscópica do

cólon durante a colonoscopia. Entretanto, o procedimento de limpeza deve também ser tolerável pelos pacientes, de modo que eles sejam completamente complacentes com o processo de limpeza. A preparação deficiente dos intestinos, por causa da falta de complacência do paciente ou de limpeza

5 insuficiente, agride a eficiência e o custo destes procedimentos, especialmente se eles necessitarem ser repetidos (Rex *et al.* (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97: 1696-1700). Além disso, os pacientes podem preferir não se submeterem a procedimentos de diagnósticos constrangedores, o que deve reduzir significativamente a fácil detecção de distúrbios e aumentar os custos médicos

10 (Harewood *et al.* (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97: 3186-3194).

[0004] A limpeza colônica é comumente realizada com a utilização de lavagem com soluções de eletrólito de polietileno glicol. Uma desvantagem principal deste método é que os pacientes são solicitados a ingerir uma quantidade significativa de volume líquido dentro de um curto

15 período de tempo para a purgação. Por exemplo, os pacientes podem ter de ingerir quatro litros de solução dentro de um período de duas a três horas (Afridi *et al.* (1995) *Gastrointest. Endosc.* 41: 485-489). Um grande número de pacientes experimentam desconforto e efeitos colaterais adversos significativos relacionado ao volume, tais como náuseas, cãibra e vômitos

20 (Dipalma *et al.* (2003) *Am. J. Gastroenterol.* 98: 2187-2191). Outro inconveniente destas preparações e seu sabor salgado, o que também pode levar à não complacência do paciente e a efeitos adversos. Tentativas têm sido feitas para tornar o sabor mais palatável, por exemplo dando-lhes um sabor ou reduzindo o teor de sal. Entretanto, estas mudanças não tornaram o regime

25 mais aceitável ao paciente, nem foi um melhoramento na qualidade de limpeza do cólon (Church (1998) *Dis. Colon Rectum* 41: 1223-1225). Tais

preparações desencorajam os pacientes dos exames de câncer do cólon (Harewood et al. (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97: 3186-3194).

[0005] Em uma tentativa para evitar os problemas associados com as preparações do tipo de alto volume, preparações aquosas de volumes menores tem sido comercializadas. A solução de sal de fosfato produz um efeito osmótico, fazendo com que grandes quantidades de água sejam levadas aos intestinos, desse modo promovendo a evacuação intestinal. Embora o volume menor marginalmente favoreça estas preparações de fosfato de sódio, os efeitos colaterais adversos, tais como náuseas, vômitos (principalmente um resultado do sabor não palatável), timpanite abdominal, dor e tontura foram de frequência semelhante em comparação com a lavagem de eletrólito de polietileno glicol (Kolts *et al.* (1993) *Am. J. Gastroenterol.* 88: 1218-1223).

[0006] Os tabletes orais contendo sais de fosfato têm sido formulados (ver as Patentes U.S. 5.616.346 e 6.162.464) para aumentar a complacência preparatória, reduzir o desconforto do volume, e aumentar a tolerância do paciente. A formulação de tabletes orais reduziram significativamente a incidência de eventos gastrintestinais adversos como náuseas, vômitos e timpanite (Rex *et al.* (2002) *Aliment Pharmacol. Ther.* 16: 937-944). Além disso, estas formulações de tabletes foram significativamente mais bem aceitas e preferidas pelos pacientes. Verificou-se, entretanto, que estas formulações eram limitadas em sua aceitação pelos médicos, pela presença de celulose microcristalina (MCC) visível no cólon, especialmente no ceco e no cólon ascendente (Figura 1). A MCC, uma forma purificada de celulose, é usada como um aglutinante na formulação de tabletes e não é solúvel no fluido alimentar. A MCC retida pode ser removida por aspiração ou irrigação, de modo que o cólon possa ser adequadamente visualizado.

Entretanto, estes processos podem prolongar o tempo do procedimento de colonoscopia (Rex *et al.* (2002) *Aliment Pharmacol. Ther.* 16: 937-944; Balaban *et al.* (2003) *Am. J. Gastroenterol.* 98: 827-832), dessa forma prolongando o tempo em que o paciente fica sob anestesia e reduzindo a produtividade dos médicos (Rex *et al.* (2002) *Am. J. Gastroenterol.* 97: 1696-1700). Estes tabletes, entretanto, também eram grandes e difíceis para alguns engolirem.

[0007] Assim, existe a necessidade de composições purgativas colônicas que possam ser toleradas pelo paciente, ao mesmo tempo em que também proporcionem a preparação de qualidade dos intestinos. Além disso, é desejável que a composição proporcione visualização adequada do cólon e das estruturas, sem a necessidade de etapas de remoção adicionais.

[0008] É igualmente desejável identificar uma preparação que possa ser produzida facilmente e usada ou como um purgante completo ou como um laxativo para catarse suave, dependendo da dosagem administrada. Uma tal composição de função dupla deve ser muito benéfica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0009] A presente invenção diz respeito a formulações purgativas colônicas de forma de dosagem sólida e a métodos para seu uso. Em uma forma de realização da invenção, a formulação purgativa colônica de forma de dosagem sólida compreende pelo menos um aglutinante solúvel e pelo menos um purgante. Em uma forma de realização da invenção, o aglutinante é não fermentável. Em outras formas de realização da invenção, a formulação é livre de aglutinante insolúvel ou apenas contém níveis de aglutinante insolúvel que não impedem a visualização do cólon.

[00010] O pelo menos um purgante pode ser um purgante

osmótico, não osmótico, ou formador de volume. Em uma forma de realização da invenção, o pelo menos um purgante é um purgante osmótico escolhido dentre fosfato de sódio, fosfato de magnésio, ou um sal destes. O sal de fosfato de sódio pode ser, por exemplo, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico ou fosfato de sódio tribásico. Em uma forma de realização adicional da invenção, o pelo menos um purgante é um purgante não osmótico escolhido dentre bisacodil ou picossulfato, por exemplo.

[00011] Em uma forma de realização adicional da invenção, a formulação do purgante colônico compreende pelo menos um purgante não osmótico e pelo menos um purgante osmótico.

[00012] Em uma forma de realização da invenção, a forma de dosagem sólida compreende polietileno glicol como um aglutinante solúvel, não fermentável.

[00013] A formulação da invenção pode também compreender componentes opcionais para melhorar as características da forma de dosagem. Em uma forma de realização da invenção, a formulação compreende um lubrificante, tal como o estearato de magnésio, para melhorar o processo de fabricação.

[00014] A formulação da invenção é uma composição de função dupla. Assim sendo, a presente invenção inclui métodos de tratar de distúrbios gastrintestinais, tais como a constipação, mediante o fornecimento de doses menores das composições purgativas colônicas da invenção como um laxativo. A presente invenção também inclui métodos de purgação completa de modo a preparar o cólon para uma colonoscopia ou procedimento cirúrgico, mediante o fornecimento de doses mais elevadas das composições da invenção como um purgante completo. Além disso, a presente invenção

inclui métodos de manter a eliminação ou de promover a eliminação das fezes dos intestinos pelo fornecimento de uma composição purgativa colônica da invenção.

5 [00015] Objetos e vantagens adicionais da invenção serão apresentadas, em parte, na descrição que segue e, em parte, serão óbvias da descrição, ou podem ser verificadas pela prática da invenção. Os objetos e vantagens da invenção serão compreendidas e alcançadas por meio dos elementos e combinações particularmente indicadas nas reivindicações anexas.

10 [00016] Deve ser entendido que tanto a descrição geral acima, quanto a seguinte descrição detalhada, são exemplares e explanatórias apenas, e não são restritivas da invenção, conforme reivindicada.

[00017] Os desenhos que acompanham este relatório, que são incorporados e constituem parte deste relatório descritivo, junto com a
15 descrição, servem para explanar os princípios da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00018] A Figura 1 mostra que uma composição da técnica anterior contendo um aglutinante insolúvel, a celulose microcristalina (MCC), deixa uma substância pulverulenta branca após o uso para a preparação dos
20 intestinos, o que significativamente prejudica a visualização do cólon.

[00019] A Figura 2 mostra que a composição da invenção, que contém um aglutinante solúvel, não fermentável, deixa pouco ou nenhum resíduo após o uso para a preparação dos intestinos, dessa forma aumentando a visualização do cólon.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A. DEFINIÇÕES

[00020] A fim de que a presente invenção possa ser mais facilmente entendida, certos termos são primeiramente definidos. Definições adicionais são apresentadas na totalidade da descrição detalhada.

[00021] O termo “purgante” refere-se a qualquer substância
5 que promova a defecação. Assim, o termo purgante inclui uma faixa de efeitos catárticos. Por exemplo, o termo purgante abrange a catarse branda, produzindo a laxação (“purgação parcial”, bem como a catarse mais forte, propiciando a evacuação completa ou quase completa do intestino grosso (“purgação completa”). Em uma forma de realização da invenção, o termo
10 refere-se a diarreia. Em outra forma de realização da invenção, o termo refere-se a um amolecimento ou afrouxamento das fezes ou laxação. A menos que modificado por “parcial” ou “completo”, purgante ou purgação abrange a faixa completa dos processos purgantes, incluindo tanto a purgação completa quanto a laxação (“purgação parcial”).

15 [00022] O termo “osmótico” refere-se a qualquer substância que promova a passagem de um solvente de uma solução de menor para uma de maior concentração de soluto, quando as duas solução são separadas por uma membrana que seletivamente impeça a passagem das moléculas do soluto, mas seja permeável ao solvente. Na presente invenção, o termo
20 “osmótico” pode referir-se à capacidade de uma substância absorver água nos intestinos.

[00023] O termo “fermentável” refere-se a qualquer substância que possa ser anaerobicamente catabolizada em compostos mais simples, usualmente por bactérias e/ou leveduras. Existem muitos tipos de
25 fermentação, diferindo nos produtos de eliminação formados e na substância fermentável. As substâncias fermentáveis incluem, porém sem limitar,

açúcares, álcoois de açúcar, polissacarídeos, lactose, sorbitol e manitol. Uma substância fermentável libera fases explosivos após a fermentação. O manitol do composto, por exemplo, pode ser fermentado por bactérias que sejam tipicamente habitantes do cólon da maior parte dos seres humanos e de outros mamíferos, durante o que o hidrogênio gasoso é liberado. A expressão “não fermentável” refere-se a uma substância que não seja fermentável.

[00024] Os termos “solúvel” ou “solúvel em água” refere-se a uma solubilidade aquosa que é mais elevada do que 1/10.000 (mg/ml). A solubilidade de uma substância, ou soluto, é a massa máxima daquela substância que pode ser dissolvida completamente em uma massa especificada do solvente, tal como água. “Praticamente insolúvel” ou “insolúvel”, por outro lado, refere-se a uma solubilidade aquosa que é 1/10.000 (mg/ml) ou menos. Substâncias solúveis em água ou solúveis incluem, por exemplo, o polietileno glicol.

[00025] O termo “aglutinante” refere-se a qualquer substância que exerça uma força atrativa físico-química entre as moléculas, e daí possa ser usada na formulação e uma forma de dosagem. Em uma forma de realização da invenção, o aglutinante pode ser misturado com outros componentes da composição, de modo que ele seja uniformemente distribuído na totalidade da forma de dosagem. O aglutinante também pode fornecer uma matriz sobre a qual quaisquer componentes adicionais podem associar-se. Em uma forma de realização da invenção, o aglutinante é solúvel e não fermentável. Aglutinantes solúveis e não fermentáveis adequados para uso na invenção incluem, sem limitar, o polietileno glicol (PEG).

[00026] Como aqui usado, o termo “sal” ou “sal farmacêuticamente aceitável” referem-se a sais acídicos formados com ácidos

inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Exemplos destes ácidos e bases são bem conhecidos daqueles de habilidade normal na técnica. Os sais de acordo com a presente invenção podem ser usados em uma variedade de formas, por exemplo a forma anidra ou uma forma cristalina hidratada. Os sais podem também ser aqueles que são fisiologicamente tolerados por um paciente.

B. DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[00027] Muitos aglutinantes usados nas formulações de dosagem sólida são insolúveis. Verificou-se que os aglutinantes insolúveis, tais como a celulose microcristalina (MCC), são retidos no cólon, embaraçam a visualização do cólon, e prolongam o tempo do procedimento da colonoscopia (Figura 1). Os aglutinantes solúveis comumente usados, entretanto, incluindo açúcares, álcoois de açúcares e polissacarídeos, podem ser fermentados pela flora intestinal. A formação de gases explosivos durante o processo de fermentação é uma propriedade indesejável durante certos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos que envolvam o cólon, tal como durante uma colonoscopia com o uso de equipamento que possa produzir uma centelha. Em alguns casos documentados, a presença destes gases durante a eletrocirurgia do cólon tem levado a explosão (DeWilt *et al.* (1996) *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 41: 419). Os gases produzidos durante o uso de um laxativo podem também ser desagradáveis e embaraçantes. Em uma forma de realização da invenção, tal como para preparar o cólon para uma colonoscopia, a formulação purgativa colônica de forma de dosagem sólida compreende pelo menos um aglutinante não fermentável solúvel e pelo menos um purgante. Em outra forma de realização, tal como para preparar o cólon para um procedimento diagnóstico que não possa produzir uma centelha no

cólon, tal como a formação de imagem por raio-x, a colonoscopia virtual (CT helicoidal) e a endoscopia de cápsula, qualquer aglutinante solúvel pode ser usado na composição. Nestes casos, não é necessário que o aglutinante ou outros ingredientes sejam não fermentáveis. Os aglutinantes não fermentáveis solúveis podem, entretanto, ser usados nas composições para preparar o cólon para procedimentos que não devam produzir centelha.

1. Aglutinantes e Purgantes

[00028] Qualquer aglutinante que seja solúvel, ou solúvel e não fermentável, pode ser usado na presente invenção. Entretanto, os aglutinantes que sejam fermentáveis, como qualquer outro ingrediente fermentável, devem apenas ser usados nas formas de realização em que não deva ser produzida uma centelha no cólon. Um aglutinante não fermentável solúvel que pode ser usado nas formulações da invenção inclui, porém sem limitar, o polietileno glicol (PEG). Verificou-se que uma composição purgativa contendo o aglutinante de PEG não fermentável solúvel, deixa pouco ou nenhum resíduo após o uso para a preparação intestinal, dessa forma aumentando a visualização do cólon (Figura 2). O PEG é representado pela fórmula estrutural: $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, em que m representa o número médio de grupos de oxietileno.

[00029] Qualquer polímero de PEG pode ser empregado nas composições aqui consideradas. Em uma forma de realização, os polímeros de PEG são sólidos na temperatura ambiente (isto é, 25°C) e/ou solúveis (ou miscíveis com) água na temperatura ambiente. Em uma forma de realização da invenção, o peso molecular médio do polímero de PEG é de pelo menos 200, pelo menos 400, pelo menos 600, pelo menos 1000, pelo menos 1540, pelo menos 3000, pelo menos 4000 ou pelo menos 8000. Em uma forma de

realização da invenção, o peso molecular médio do polímero de PEG é de 7000 a 9000.

[00030] A quantidade de aglutinante solúvel e/ou não fermentável pode variar, dependendo das características desejadas da forma de dosagem sólida, e pode ser determinada por uma pessoa de habilidade normal na técnica. Em uma forma de realização da invenção, um aglutinante de PEG compreende de 5 a 20 %, em outra forma de realização, de 7,5 a 15 %, e em uma forma de realização, 10 %, em peso.

[00031] Em uma forma de realização da invenção, a composição da invenção é isenta de aglutinante insolúvel ou apenas contém níveis de aglutinante insolúvel que não impeçam a visualização do cólon.

[00032] Vários purgantes acham-se comercialmente disponíveis, e qualquer forma disponível do material pode ser usada na prática desta invenção. Os purgantes que podem ser usados na invenção incluem, sem que a estes fiquem limitados, os purgantes não osmóticos, osmóticos e os formadores de volume. A invenção pode conter um purgante, mais do que um purgante da mesma categoria, ou mais do que um purgante de diferentes categorias podem ser usados. Muitos purgantes podem ter mais do que um papel ou função, ou podem ser classificados em mais do que um grupo. Tais classificações são descritivas apenas, e não intentam limitar qualquer uso de um purgante particular.

[00033] Em uma forma de realização da invenção, pelo menos um purgante osmótico é usado na formulação da invenção. Os purgantes osmóticos atuam pelo aumento da pressão osmótica intestinal, por esse meio favorecendo a retenção do fluido dentro dos intestinos. Os purgantes osmóticos que podem ser incluídos na composição incluem os sais,

por exemplo citrato de magnésio, cloreto de magnésio, hidróxido de magnésio, fosfato de magnésio, sulfato de magnésio, tartarato de magnésio, fosfato de sódio, tartarato de sódio, sulfato de sódio, tartarato de potássio, óxido de magnésio, sulfato de sódio, ou seus sais. Outros exemplos de purgantes osmóticos incluem a glicerina, sorbitol, manitol, lactitol, açúcares de álcool, açúcares L, polietileno glicol e lactulose. Entretanto, os purgantes que sejam fermentáveis devem apenas ser usados nas formas de realização em que uma centelha não deva ser produzida no cólon.

[00034] Em uma forma de realização da invenção, o pelo menos um purgante é fosfato de sódio ou um seu sal. Em uma forma de realização adicional da invenção, o pelo menos um purgante é fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico ou fosfato de sódio tribásico.

[00035] Os sais de acordo com a presente invenção podem ser usados em uma variedade de formas, por exemplo anidra ou uma forma hidratada. É também considerado que uma mudança na forma de um sal pode aumentar ou reduzir seu peso molecular. Para responder por qualquer mudança no peso molecular, os componentes da formulação purgativa e/ou as quantidades dos sais purgativos podem ser ajustados de acordo com o conhecimento da pessoa de habilidade normal na técnica. Em uma forma de realização da invenção, o fosfato de sódio monobásico é usado em uma forma de monohidrato. Em outra forma de realização da invenção, o fosfato de sódio dibásico é usado em uma forma anidra.

[00036] Em uma forma de realização da invenção, a formulação da invenção compreende pelo menos um purgante não osmótico. Os purgantes não osmóticos incluem os laxativos pró-cinéticos que estimulam a motilidade do trato gastrointestinal, bem como os laxativos estimulantes que

atuam mediante a estimulação direta das terminações nervosas na mucosa colônica. Os laxativos emolientes e os protetores mucosos também podem ser usados na invenção. Exemplos de purgantes não osmóticos que podem ser usados na invenção incluem, sem limitar, o óleo mineral, aloe, bisacodil, picossulfato de sódio, casantranol, cáscara sagrada, óleo de rícino, dantrona, ácido desidrocólico, fenolftaleína, senosidas, docusato, betanacol, colchicinas, misoprostol, cisaprida, norcisaprida, parafina, reína e tegaserode.

[00037] Em uma forma de realização da invenção, a composição purgativa colônica contém pelo menos um purgante osmótico e pelo menos um purgante não osmótico.

[00038] Além do pelo menos um purgante osmótico e/ou do pelo menos um purgante não osmótico, as formulações purgativas colônicas da invenção também podem compreender pelo menos um purgante formador de volume. Os purgantes formadores de volume causam a retenção do fluido e um aumento na massa fecal, resultando em estimulação da peristaltismo. Os laxativos formadores de volume podem incluir vários polissacarídeos naturais e semi-sintéticos, derivados de celulose, ou outras substâncias que dissolvam ou intumescam na água para formar um gel emoliente ou solução viscosa que sirvam para manter as fezes macias e hidratadas. Exemplos de purgantes formadores de volume que podem ser usados na invenção incluem, sem limitar, a metilcelulose, a carboximetil celulose sódica, farelo, psílio, estercúlia e testa ispagula.

2. Ingredientes Opcionais Adicionais

[00039] Componentes opcionais adicionais podem ser incluídos nas formulações desta invenção para, por exemplo, intensificar as características da forma de dosagem sólida, manter a integridade das

partículas do ingrediente ativo durante o processo de formulação, e/ou intensificar a segurança da formulação. Quaisquer componentes adicionais podem ser compatíveis com os outros ingredientes nas formulações da invenção, em particular os ingredientes ativos, e podem não afetar adversamente a osmolaridade das formulações. Ingredientes opcionais adicionais que podem ser usados nas formulações da invenção incluem, por exemplo, revestimentos, diluentes, aglutinantes, deslizantes, lubrificantes, colorantes, desintegrantes, aromatizantes, edulcorantes, polímeros ou ceras.

[00040] Os lubrificantes, por exemplo, podem ser incluídos nas formulações da invenção. Tais lubrificantes incluem, porém sem limitar, o estearato de magnésio, estearato de potássio, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio e parafina. Em uma forma de realização da invenção, a formulação purgativa colônica ainda compreende estearato de magnésio. Os lubrificantes servem para facilitar a fabricação de uma forma de dosagem sólida.

[00041] Ingredientes adequados adicionais também incluem, porém sem limitar, portadores, tais como o citrato de sódio e o fosfato dicálcico; enchedores ou extensores, tais como os estearatos, sílicas, gesso, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, talco e ácido silícico; aglutinantes, tais como a hidroxipropilmetilcelulose, hidroximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e goma arábica; umectantes, tais como o glicerol; agentes desintegrantes, tais como o ágar, carbonato de cálcio, fécula de batata e amido de tapioca, ácido algínico, certos silicatos, dióxido de silício coloidal, glicolato de amido sódico, crospovidona e carbonato de sódio; agentes retardadores de solução, tais como a parafina; aceleradores de absorção, tais como os compostos de amônio quaternário; agentes umectantes,

tais como o álcool cetílico e o monoestearato de lícero; absorventes, tais como o caulim e a argila de bentonita; estabilizadores, tais como o ácido fumárico; agentes colorantes; agentes de tamponamento; agentes dispersantes; preservativos; ácidos orgânicos; e bases orgânicas.

5 [00042] Em uma forma de realização da invenção, um componente adicional nas formulações da invenção pode funcionar para manter o equilíbrio do eletrólito em um paciente. Por exemplo, as formulações da invenção podem ainda compreender cálcio, fosfato, potássio, magnésio, outros ânions, ou os sais destes, os quais podem normalmente ser
10 perdidos no fluido da diarreia.

 [00043] Compostos acídicos ou básicos podem também ser opcionalmente adicionados à composição, para ajustar o pH do composto ou para alterar as características de desintegração. Compostos acídicos ou básicos que podem ser incluídos nas formulações da invenção incluem, sem
15 limitar, o carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio, hidróxido de potássio, carbonato de magnésio e hidróxido de alumínio.

 [00044] Os ingredientes acima mencionados são dados como exemplos apenas e não devem ser interpretados como incluindo todas as
20 escolhas possíveis. Adicionalmente, muitos deles podem ter mais do que um papel ou função, ou podem ser classificados em mais do que um grupo. Tais classificações são descritivas apenas, e não intentam limitar qualquer uso de um componente particular.

 [00045] Para otimizar as formulações de dosagem sólidas, os
25 componentes e quantidades das formulações purgativas colônicas da invenção podem ser ajustadas de acordo com o conhecimento da pessoa de experiência

normal na técnica. As variações dos ingredientes da amostra para um exemplo de formulação purgativa colônica são fornecidas na Tabela 1. Nem todos os componentes são necessários, mas são fornecidos para ilustração apenas. Por exemplo, pode não ser necessário ter dois purgantes distintos e pode também não ser necessário ter um lubrificante, tal como o estearato de magnésio.

TABELA 1 VARIAÇÕES DOS INGREDIENTES DE EXEMPLO PARA UMA COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA

Ingrediente	Função	Quant. % (p/p)
Fosfato de Sódio, Monobásico Ativo	Ativo	45,00 a 75,00
Fosfato de Sódio, Dibásico Ativo	Ativo	15,00 a 30,00
PEG-8000	Aglutinante	5,00 a 20,00
Estearato de Magnésio	Lubrificante	0,10 a 1,50

3. Administração e Dosagem

[00046] A presente invenção também inclui métodos de uso das formulações purgativas colônicas. As formulações purgativas colônicas da invenção produzem uma ampla faixa de atividades, dependendo da dosagem administrada. A presente invenção inclui métodos de purgar o cólon, compreendendo administrar a pelo menos um paciente uma formulação purgativa colônica e permitir que referida formulação purgue o cólon. As formulações da invenção também podem ser usadas em doses menores a fim de regular, amaciar ou soltar as fezes.

[00047] Assim, a presente invenção também inclui métodos de manter a eliminação ou aumentar a eliminação das fezes nos intestinos, compreendendo administrar a pelo menos um paciente uma formulação purgativa colônica e favorecer a eliminação das fezes nos intestinos. As formulações purgativas colônicas da invenção também podem ser usadas para tratar de um paciente com constipação. A constipação pode ser causada por uma variedade de fatores, incluindo, sem limitar, pelo menos uma dentre viagem; mudança na rotina diária; falta de exercícios; imobilidade causada

por lesão, doença ou idade; desidratação; síndrome de intestino irritável; gravidez; diabetes; hipotireoidismo; hipercalcemia; câncer do cólon ou do reto; prolapso uterino; prolapso da abóbada vaginal; prolapso retal; cicatrização de cirurgia; lesão do cólon ou do reto; mal de Parkinson; esclerose múltipla; acidente vascular cerebral; hemorróida ou fissuras anais; movimentos retardadores dos intestinos; ansiedade; depressão; distúrbio de alimentação; e distúrbio obsessivo-compulsivo. A constipação também pode ser idiopática, isto é, de causa desconhecida.

[00048] Em outra forma de realização da invenção, a composição da invenção é usada para tratar de um paciente que esteja sofrendo ou esteja suscetível de sofrer de constipação, por causa da administração de uma medicação que cause a constipação. Uma medicação que pode causar constipação inclui, sem limitar, os antiácidos que contenham alumínio; antidepressivos; medicações para a pressão sanguínea; bloqueadores dos canais de cálcio; suplementos de cálcio; medicações de quimioterapia; drogas frias; anti-histamínicos; diuréticos; suplementos de ferro; medicações para a mal de Parkinson; agentes de redução de lipídeos; medicações para a dor; opíatos; codeína; e tranqüilizantes.

[00049] Uma pessoa de experiência na técnica reconhecerá que a dosagem apropriada das composições purgativas colônicas pode variar, dependendo do indivíduo que esteja sendo tratado e da finalidade. Por exemplo, a idade, o peso corporal e a história médica do paciente individual podem afetar a eficácia terapêutica da terapia. Além disso, uma dosagem inferior da composição pode ser necessária para produzir uma catarse moderada, enquanto a purgação completa pode requerer uma dose mais elevada. Um médico competente pode considerar estes fatores e ajustar o

regime de dosagem para assegurar-se de que a dose está obtendo o resultado terapêutico desejado sem a indevida experimentação. Observa-se também que o clínico e/ou médico de tratamento saberá como e quando interromper, ajustar e/ou terminar a terapia, em combinação com a resposta individual do

5 paciente. As dosagens também dependem da intensidade do(s) purgante(s) específico(s) escolhido(s) para a formulação.

[00050] Em uma forma de realização da invenção, a dosagem total é administrada em pelo menos um período de aplicação. Em uma forma de realização adicional da invenção, a dosagem total é

10 administrada em dois ou mais períodos separados de aplicação, ou em doses separadas.

[00051] A dose das formulações purgativas colônicas pode variar. Por exemplo, uma dose inferior de uma formulação purgativa colônica da invenção pode ser necessária para produzir uma catarse branda, enquanto a

15 purgação completa pode requerer uma dose mais elevada. Uma dosagem diária total usada para a catarse moderada, por exemplo, pode variar de 1 g a 30 g de um purgante. Por exemplo, em geral, uma dosagem diária total de um purgante, tal como o fosfato de sódio, nas formulações da presente invenção, varia de 1 a 30 g, de 2 a 25 g, 3 a 20 g, 4 a 18 g, 5 a 16 g, 6 a 14 g ou 8 a 12 g.

20 Uma dosagem diária total pode ser formulada para conter 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 ou 30 g de um purgante, tal como o fosfato de sódio. Doses adicionais da formulação purgativa colônica podem ser necessárias para produzir o efeito terapêutico desejado. Em uma forma de realização da invenção, a dosagem diária total é administrada a cada 24 horas,

25 até que os efeitos terapêuticos desejados sejam alcançados.

[00052] Uma dose mais elevada de uma formulação

purgativa colônica da invenção pode ser necessária para produzir uma purgação completa do cólon. Uma dosagem total usada para a purgação completa, por exemplo, pode variar de 20 g a 100 g de um purgante, opcionalmente fornecido durante um período de tempo de até 24 horas. Por exemplo, em geral, uma dosagem diária total de um purgante, tal como o fosfato de sódio, nas formulações da presente invenção, pode variar de 20 a 100 g, de 30 a 90 g, de 40 a 80 g ou de 50 a 70 g. Uma dose pode ser formulada para conter 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 g de um purgante, tal como o fosfato de sódio.

[00053] Opcionalmente, tanto nas modalidades laxativas quanto nas purgativas completas, a dosagem diária total pode ser separada em doses divididas. Em uma forma de realização da invenção, a dosagem diária total é dividida em duas doses, separadas por um período de até 24 horas. Por exemplo, uma dosagem diária total de 60 g de um purgante, tal como o fosfato de sódio, pode ser dividida em duas doses de 30 g cada. Uma dose de 30 g pode ser administrada à noite antes de um procedimento colônico, enquanto a segunda dose de 30 g pode ser administrada pela manhã, 3 a 5 horas antes do procedimento colônico. Em outra forma de realização da invenção, a dose diária total é dividida em três, quatro ou mais doses.

[00054] Em uma forma de realização da invenção, a adição de um ou mais purgantes à composição, por exemplo uma composição purgativa colônica compreendendo fosfato de sódio e bisacodil, pode reduzir a quantidade de ingrediente ativo em cada dose, o número de doses, o tempo de administração, e/ou o número de tabletes administrados em uma dose.

[00055] Em uma forma de realização da invenção, a formulação purgativa colônica se acha em uma forma de dosagem sólida,

facilmente administrada. As formas de dosagem sólidas incluem, por exemplo, um tablete, uma cápsula ou microcápsula. A forma de dosagem pode ser revestida ou encapsulada. Em uma forma de realização da invenção, a formulação purgativa colônica está na forma de um tablete. O número de

5 tabletes administrados em uma dose pode variar, dependendo do efeito desejado e da quantidade de ingredientes ativos em cada forma de dosagem sólida. Líquidos límpidos podem ser tomados com cada dose.

[00056] Uma composição purgativa colônica da invenção pode fazer parte de um kit. Em uma forma de realização da invenção, o kit

10 ainda compreende materiais para auxiliar na administração da composição, por exemplo uma taça. Em outra forma de realização da invenção, o kit ainda compreende composições que auxiliam na laxação ou na purgação completa. Composições adicionais que podem ser incluídas em um kit com as composições purgativas colônicas da invenção incluem, sem que fiquem a

15 estas limitadas, pelo menos um purgante não osmótico, purgante osmótico e/ou laxativo formador de volume. Em uma forma de realização da invenção, o kit compreende uma composição purgativa colônica da invenção e uma composição contendo bisacodil.

[00057] Uma composição purgativa colônica da invenção

20 pode ser administrada por várias vias. Em uma forma de realização da invenção, a composição purgativa é administrada oralmente. Em uma forma de realização adicional da invenção, a composição purgativa é administrada através de um tubo, por exemplo um tubo de alimentação ou um tubo nasogástrico.

25 [00058] As formulações purgativas colônicas da invenção podem ser fabricadas por uma variedade de meios. Em uma forma de

realização da invenção, as formulações podem ser produzidas com o uso de um processo de compressão direta ou de fusão a quente. em uma forma de realização adicional da invenção, um processo de produzir uma formulação purgativa colônica compreende misturar os componentes, aquecer a mistura até o ponto de fusão do polietileno glicol, e comprimir a mistura em tabletes. No processo de fusão a quente, por exemplo, os ingredientes podem ser misturados em um misturador de alto cisalhamento equipado com uma bacia de misturar encamisada. A mistura pode ser aquecida até o ponto de fusão do PEG durante a mistura e o resfriamento, quando o ponto final é alcançado. A mistura pode ser esfriada durante a noite, moída, lubrificada e comprimida em tabletes. Uma pessoa de experiência normal na técnica reconhecerá métodos de variar o processo de fabricação para otimizar a forma de dosagem ou aumentar a quantidade do produto para fabricação em larga escala.

C. EXEMPLOS

[00059] Os seguintes exemplos são oferecidos para fins ilustrativos apenas.

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO E USO DE FORMULAÇÕES PURGATIVAS COLÔNICAS CONTENDO UM AGLUTINANTE INSOLÚVEL

[00060] Duas formulações purgativas colônicas, compreendendo os componentes apresentados na Tabela 2, foram produzidas por moagem e mistura, seguidas por compressão direta.

TABELA 2 COMPOSIÇÕES PURGATIVAS COLÔNICAS DA TÉCNICA ANTERIOR CONTENDO UM AGLUTINANTE INSOLÚVEL

Ingrediente	Função	Diacol® Quant. % (p/p)	Visicol® Quant. % (p/p)
Fosfato de Sódio, Monobásico Ativo	Ativo	55,10	62,44
Fosfato de Sódio, Dibásico Ativo	Ativo	19,90	22,55

Celulose Microcristalina	Aglutinante	23,00	13,00
Dióxido de Silicona Coloidal	Diluyente	0,50	0,50
Estearato de Magnésio	Lubrificante	1,50	1,50
Total		100	100

[00061] O peso alvo de cada tablete de Diacol® (InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) foi de 2000,0 mg, o qual foi consistentemente obtido pelo processo de fabricação. O peso alvo de cada tablete de Visicol® (InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) foi de 1764,8 mg, o qual foi consistentemente obtido pelo processo de fabricação. O teste físico de ambas as formulações revelou que os tablets apresentavam uma resistência, dureza e tempo de desintegração apropriados.

[00062] Os tablets Visicol® foram administrados aos seres humanos em duas doses de vinte tablets. Uma dose foi administrada na noite anterior ao procedimento de colonoscopia, e a segunda dose foi administrada na manhã, de 3 a 5 horas antes do procedimento. A colonoscopia revelou a presença do aglutinante, o MCC, no cólon dos pacientes. Como mostrado na Figura 1, a MCC deixa uma substância pulverulenta branca no cólon após o uso para a preparação intestinal, o que significativamente prejudica a visualização do cólon.

EXEMPLO 2

PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM AGLUTINANTE NÃO FERMENTÁVEL SOLÚVEL.

[00063] Uma formulação purgativa colônica compreendendo os componentes apresentados na Tabela 3, foi produzida com o uso de um processo de fusão a quente através da granulação de alto cisalhamento, seguida por moagem, lubrificação e compressão.

TABELA 3 COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM AGLUTINANTE NÃO FERMENTÁVEL SOLÚVEL

Ingrediente	Função	Quant. %	Quant./Forma de	Quant./Batelada
-------------	--------	----------	-----------------	-----------------

		(p/p)	Dosagem (mg)	(kg)
Fosfato de Sódio, Monobásico Ativo	Ativa	65,75	1102,0	295,9
Fosfato de Sódio, Dibásico Ativo	Ativa	23,75	398,0	106,9
PEG-8000	Aglutinante	10,00	167,6	45,0
Estearato de Magnésio	Lubrificante	0,50	8,4	2,26
Total		100	1676,0	450,06

[00064] Especificamente, o fosfato de sódio monobásico monoidrato (295,9 kg) foi passado através de uma peneira equipada com uma tela de aço inoxidável de malha 10. O fosfato de sódio dibásico anidro (106,9 kg) e o polietileno glicol 8000 (45,0 kg) foram, cada um, passados através de uma peneira equipada com tela de aço inoxidável de malha 20. O fosfato de sódio monobásico monoidrato, o fosfato de sódio dibásico anidro e o polietileno glicol 8000 foram carregados em um recipiente de 250 litros e misturados por 23 minutos $\pm$ 60 segundos a 12 rpm em um misturador do recipiente. A combinação misturada foi então transferida para recipientes poli-revestidos duplos adequados e moída através de um moinho cônico, equipado com uma tela de aço inoxidável, em uma velocidade impulsora de 1400 a 1500 rpm. A mistura moída foi então transferida de volta ao misturador do recipiente e ainda misturada por 45 minutos $\pm$ 60 segundos a 12 rpm.

[00065] Depois que a mistura ficou completa, os materiais foram descarregados para recipientes poli-revestidos duplos e divididos em três partes. A temperatura da camisa inferior em um misturador foi estabelecida em 59°C, a camisa superior foi ligada, e a água de aquecimento começou a circular através da bacia de misturar encamisada. Quando a temperatura da camisa inferior atingiu os 59°C a 60°C, a primeira parte dos materiais misturados foi carregada na bacia de misturar do misturador e a

velocidade impulsora foi estabelecida em 30 rpm (com o granulador não funcionando). A temperatura da camisa inferior foi então estabelecida em 66°C e a velocidade impulsora em 50 rpm. Quando a temperatura do produto alcançou os 40°C a 41°C, a velocidade impulsora foi aumentada para 100 rpm. Quando a temperatura do produto alcançou os 52°C, o granulador foi ajustado na velocidade 1 (lenta) e a temperatura da camisa inferior foi estabelecida em 58°C. Quando a temperatura do produto alcançou os 54°C a 55°C, o processo de granulação foi interrompido. A temperatura da camisa inferior foi reduzida para 20°C, a camisa superior foi desligada, e a velocidade impulsora foi reduzida para 10 rpm. A mistura foi esfriada até que a temperatura do produto atingisse os 52°C. A granulação foi então descarregada em recipientes poli-revestidos duplos e armazenada em um recipiente fechado na temperatura ambiente durante a noite. O processo detalhado acima foi repetido para as partes divididas dois e três dos materiais misturados.

[00066] No dia seguinte, a temperatura da granulação foi conferida para garantir que ela estivesse a menos do que 30°C. A granulação foi então moída através do moinho cônico, equipado com uma tela de aço inoxidável, em uma velocidade impulsora de 1400 a 1500 rpm. A granulação moída foi carregada em um recipiente de 1200 litros e misturada por 23 minutos $\pm$ 30 segundos a 12 rpm em um misturador do recipiente. O estearato de magnésio (2,26 kg) foi passado através de uma tela manual de aço inoxidável de malha 30 e depois adicionado à granulação moída no recipiente de 1200 litros. O estearato de magnésio foi misturado com a granulação moída por 10 minutos $\pm$ 30 segundos a 12 rpm em um misturador do recipiente. A mistura combinada foi então comprimida em tabletes com o uso

de uma prensa de tablets e isenta de pó com o uso de um retirador de pó de tablets.

[00067] O peso alvo de cada tablete era de 1676,0 mg, que foi consistentemente alcançado pelo processo de fabricação. O teste físico do
 5 tablete revelou que a formulação dos tablets apresentavam uma resistência, dureza e tempo de desintegração apropriados. Surpreendentemente, o tablete INKP-102 pôde ser formulado com sucesso como um tablete menor do que as composições da técnica anterior, Diacol® e Visicol®, não obstante a mesma
 10 quantidade de ingrediente ativo (1102 mg de fosfato de sódio monobásico monoidrato e 398 mg de fosfato de sódio dibásico anidro) fosse usada em cada uma das três composições (Tablete 4). Este resultado surpreendente é muito benéfico já que a formulação aprimorada é mais tolerável para os
 15 pacientes, permitindo que eles administrem mais facilmente os ingredientes ativos. Além disso, o tempo de desintegração do tablete INKP-102 é reduzido, resultando em uma resposta mais rápida à composição purgativa colônica. Adicionalmente, esta redução no tempo de desintegração não pode responder
 20 meramente pelo tamanho reduzido do tablete, já que existe um declínio mais acentuado no tempo de desintegração, em comparação com o tamanho do tablete. Esta resposta mais rápida deve ser especialmente benéfica se um paciente recebeu a composição da invenção para tratar de constipação ou para purgar completamente o cólon.

TABELA 4 COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM AGLUTINANTE NÃO FERMENTÁVEL SOLÚVEL

	Diacol®	Visicol®	INKP-102
Quantidade de Aglutinante	23 %	13 %	10 %
Aglutinante	MCC	MCC	PEG
Dimensões do Tablete	2,413 x 1,031 cm espessura: 6,72 mm	2 cm x 0,894 cm espessura: 7,12 mm	1,905 x 1,016 cm espessura: 6,86 mm

Propriedades do Tablete	grande, seco e difícil de engolir	grande, seco e difícil de engolir	menor, ceroso e fácil de engolir
Peso (mg)	2000,0	1764,8	1676,0
Tempo de Desintegração	aprox. 31 minutos	aprox. 25 minutos	aprox. 11 minutos

EXEMPLO 3**PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM AGLUTINANTE NÃO FERMENTÁVEL SOLÚVEL**

[00068] Uma formulação purgativa colônica,

5 compreendendo os componentes apresentados na Tabela 5, é produzida com o uso de um processo de fusão a quente através de granulação de alto cisalhamento, seguida por moagem, lubrificação e compressão.

TABELA 5 COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM AGLUTINANTE NÃO FERMENTÁVEL SOLÚVEL

Ingrediente	Função	Quant. % (p/p)
Fosfato de Sódio, Monobásico Ativo	Ativo	65,73 %
Fosfato de Sódio, Dibásico Ativo	Ativo	23,74 %
Bisacodil	Ativo	0,03 %
PEG-8000	Aglutinante	10,00
Estearato de Magnésio	Lubrificante	0,50
Total		100

10 [00069] O teste físico da formulação em tabletes inclui variação em peso, resistência, dureza e tempo de desintegração. Espera-se que um tablete formulado de acordo com os parâmetros acima tenham propriedades físicas apropriadas.

EXEMPLO 4**15 UMA COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA PARA PURGAR O CÓLON**

[00070] Um paciente que esteja sendo submetido a um procedimento cirúrgico ou diagnóstico envolvendo o cólon, recebe a administração de 40 tabletes de uma composição purgativa colônica, tal como

20 a composição descrita nos Exemplos 2 ou 3. Na noite antes do procedimento

cirúrgico ou diagnóstico, 3 tabletes são tomados com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquidos límpidos a cada 15 minutos (a última dose será de 2 tabletes) para um total de 20 tabletes. Opcionalmente, no dia do procedimento de colonoscopia (iniciando 3 a 5 horas antes do procedimento), 3 tabletes são tomados com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquidos límpidos a cada 15 minutos (a última dose será de 2 tabletes) para um total de 20 tabletes. Espera-se que os resultados de tal tratamento proporciona um intestino adequadamente limpo, apresente pouco ou nenhum resíduo que prejudique a inspeção visual do cólon, e seja tolerável ao paciente tanto em sua palatabilidade quanto no perfil de efeitos colaterais.

EXEMPLO 5

UMA COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA CONTENDO UM PURGANTE OSMÓTICO E NÃO OSMÓTICO PARA PURGAR O CÓLON

[00071] Uma formulação purgativa colônica da invenção também pode ser administrada em uma única aplicação ou dose. Um paciente que esteja sendo submetido a um procedimento cirúrgico ou diagnóstico envolvendo o cólon recebe a administração de 20 tabletes de uma composição purgativa colônica, tal como a composição descrita no Exemplo 3. Na noite antes do procedimento cirúrgico ou diagnóstico, 3 tabletes são tomados com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquidos límpidos a cada 15 minutos (a última dose será de 2 tabletes) para um total de 20 tabletes. Espera-se que os resultados de tal tratamento proporcione um intestino adequadamente limpo, apresente pouco ou nenhum resíduo que prejudique a inspeção visual do cólon, e seja tolerável ao paciente tanto em sua palatabilidade quanto no perfil de efeitos colaterais. Além disso, espera-se que nenhuma dose matutina seja

necessária para se obter qualidade de limpeza dos intestinos.

EXEMPLO 6

UMA COMPOSIÇÃO PURGATIVA COLÔNICA PARA TRATAR DE CONSTIPAÇÃO

5 [00072] Um paciente com constipação é tratado com uma
composição purgativa colônica, tal como a composição descrita nos Exemplos
2 ou 3. A composição é administrada em uma dose diária total de 3 a 18 g, a
qual é dada durante um período de até 30 minutos. A dose pode ser repetida
diariamente. Espera-se que os resultados de tal tratamento facilite a passagem
10 das fezes e promova a eliminação, mediante a sua soltura ou amolecimento
e/ou a promoção da peristaltismo devida às quantidades aumentadas de água
no cólon. É benéfico ser capaz de usar a mesma composição de função dupla
para a purgação e a laxação completas.

EXEMPLO 7

15 EFICÁCIA DO INKP-102 PARA LIMPEZA DO CÓLON

 [00073] O objetivo principal deste estudo foi comparar, por
visualização direta, a eficácia de limpeza do cólon de uma composição de
uma forma de realização da invenção (Ver Tabela 3; daqui em diante “INKP-
102”) em comparação com os tabletes comercializados de Visicol® (Ver
20 Tabela 2; InKine Pharmaceutical Company, Blue Bell, PA) em pacientes
sendo submetido à colonoscopia. Além disso, a segurança da composição
INKP-102 foi avaliada. Os componentes da INKP-102 (tablete de 1676 mg)
foram como apresentados na Tabela 3 acima. Os tabletes de Visicol®
consistiam da mesma quantidade do ingrediente ativo como INKP-102 (1102
25 mg de fosfato de sódio monobásico monohidrato e 398 mg de fosfato de sódio
dibásico anidro). No entanto, os ingredientes inertes dos tabletes de Visicol®
incluíam a MCC, o dióxido de silício coloidal e o estearato de magnésio,

conforme apresentado na Tabela 2 acima.

TRATAMENTOS

[00074] Os pacientes foram aleatoriamente designados (30 pacientes aproximadamente por grupo) a uma das sete classes de tratamento (Classes A a G). Cada classe tinha um regime de dosagem único, como descrito na Tabela 6. Os pacientes receberam ou Tabletes de Visicol® (Classe A; dose de 60 g de fosfato de sódio, como recomendações do rótulo) ou um dos 6 regimes de dosagem de INKP-102 (Classes B a G; 42 a 60 g de fosfato de sódio). Houve duas visitas programadas: uma visita de triagem (Visita 0) e a visita de colonoscopia (Visita 1). A visita de triagem teve lugar até 14 dias antes da Visita 1. Os pacientes se auto-administraram com a medicação de da experiência.

TABELA 6 INSTRUÇÕES DE DOSAGEM PARA AS CLASSES A-G DE TRATAMENTO

Classe de Tratamento	Instruções de Dosagem
A	40 Tabletes de Visicol® (60 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tabletes durante 1,5 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 20 tabletes durante 1,5 horas, começando 3 a 5 horas antes da colonoscopia, com os tabletes tomados uma vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquidos límpidos (como recomendado na rotulagem aprovada)
B	40 Tabletes de INKP-102 (60 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tabletes durante 1,5 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 20 tabletes durante 1,5 hora, começando 3 a 5 horas antes da colonoscopia, com os tabletes tomados 3 por vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquido límpido.
C	40 Tabletes de INKP-102 (60 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tabletes durante 1 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 20 tabletes durante 1 hora, começando 3 a 5 horas antes da colonoscopia, com os tabletes tomados quatro de cada vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquido límpido.
D	32 Tabletes de INKP-102 (48 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tabletes durante 1 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 12 tabletes durante um período de meia hora, começando às 22 horas da mesma noite, com os tabletes tomados quatro de cada vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de

	líquido límpido. Os tablets são tomados no dia da colonoscopia.
E	32 Tablets de INKP-102 (48 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tablets durante 1 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 12 tablets durante um período de meia hora no dia seguinte, começando de 3 a 5 horas antes da colonoscopia, com os tablets tomados quatro de cada vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquido límpido.
F	28 Tablets de INKP-102 (42 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 tablets durante 1 hora, começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 8 tablets tomados durante 15 minutos começando às 21 horas da mesma noite, com os tablets tomados 4 de cada vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquido límpido.
G	28 Tablets de INKP-102 (42 g de fosfato de sódio) oralmente como segue: 20 começando às 18 horas da noite anterior à colonoscopia, e 8 tablets tomados no dia seguinte, começando de 3 a 5 horas antes da colonoscopia, com os tablets tomados 4 de cada vez a cada 15 minutos com pelo menos 8 onças (226,78 g) de líquido límpido.

EFICÁCIA

[00075] Duzentos e quatorze pacientes tomaram pelo menos uma dose do medicamento de estudo e completaram sua colonoscopia. A menos que de outra forma observado, esta população (população “Toda avaliada”) foi avaliada quanto à eficácia do tratamento. Os pacientes que tenham completado pelo menos 90 % de seu regime de estudo indicado, que não se soube como tendo recebido >2 horas fora da quadro de tempo recomendado, e que tiveram sua colonoscopia, foram designados como a população “Por Protocolo” e receberam o número 192.

[00076] O objetivo principal do estudo foi avaliar a eficácia de limpeza do cólon do INKP-102, em comparação com os tablets de Visicol[®], em pacientes submetendo-se à colonoscopia. A qualidade global da limpeza colônica foi avaliada com base na (1) quantidade das fezes (líquida, semi-sólida ou sólida) observada durante o procedimento, e (2) quantidade do conteúdo colônico” (incluindo todo material líquido, semi-sólido e sólido no lúmen do cólon) observado durante o procedimento, ao invés de apenas “fezes”. Os ponto finais tanto das “fezes” quanto do “conteúdo colônico”

basearam-se na avaliação do endoscopista com o uso da seguinte escala de 4 pontos:

- 5 1 = Excelente: >90 % da mucosa observada, na maior parte conteúdo (ou fezes) colônico líquido, sucção mínima necessária para visualização adequada.
- 2 = Bom: >90 % da mucosa observada, na maior parte conteúdo (ou fezes) colônico líquido, sucção significativa necessária para visualização adequada.
- 10 3 = Regular: >90 % da mucosa observada, mistura de conteúdo (ou fezes) colônico líquido e semi-sólido, pôde ser aspirado e/ou lavado.
- 4 = Inadequado: >90 % da mucosa observada, mistura de conteúdo (ou fezes) colônico sólido e semi-sólido, que não pôde ser aspirado nem lavado.

15 [00077] Com o uso desta escala de 4 pontos, os endoscopistas avaliaram os cólons globais dos pacientes, e especificamente também avaliaram os cólons ascendentes dos pacientes, onde o resíduo de MCC especialmente prejudica a visualização do cólon.

20 [00078] Os Tabelas 7a e 7b apresentam os resultados da avaliação dos endoscopistas dos “conteúdos colônicos” globais e no cólon ascendente, respectivamente, na população “Toda Avaliada”. A comparação dos tratamentos do Visicol® em relação aos tratamentos de INKP-102, revelou que as classificações médias dos conteúdos colônicos globais foram significativamente melhores com as dosagens de INKP-102 (Classes B, C e

25 E) do que com o Visicol® (P <0,05; Classe A). De forma semelhante, a avaliação dos conteúdos colônicos no cólon ascendente revelou que o tratamento de INKP-102 com as Classes B, C e E resultou em classificações

médias dos conteúdos colônicos significativamente melhores, do que com o tratamento de Visicol® (P <0,05; Classe A).

[00079] Surpreendentemente, o tratamento com a Classe E resultou nestas classificações médias dos conteúdos colônicos significativamente melhores, não obstante a quantidade de fosfato de sódio (48 g) tenha sido menor do que o conteúdo de fosfato de sódio do Visicol® comercializado (60 g). Além disso, o tratamento das Classes D, F e G foi realizado, assim como do Visicol® comercializado (sem diferença estatisticamente significativa), embora a quantidade de fosfato de sódio (48 g, 42 g e 42 g, respectivamente, tenha sido menor do que o conteúdo de fosfato de sódio do Visicol® comercializado (60 g). Este resultado surpreendente é muito benéfico, já que a formulação melhorada permite que os pacientes usem uma dose menor dos ingredientes ativos para obterem o mesmo resultado. Espera-se que o mesmo seja verdadeiro quanto aos usos dos laxativos da composição. Por causa dos regimes de dosagem do tratamento das Classes D e F apenas envolverem uma dose à noite, eles podem ser mais preferíveis para os pacientes que não queiram levantar-se cedo antes de um procedimento para completar um regime de dosagem, e mais preferível para os anestesiólogistas que requeiram que o paciente nada receba pela boca na manhã do procedimento.

[00080] A análise da menor população “Por Protocolo” produziu resultados similares. Adicionalmente, no grupo por protocolo, a melhora no “conteúdo colônico” global e no cólon ascendente após o tratamento de INKP-102 da Classe G, em relação ao tratamento de Visicol® da classe A, alcançou significância estatística (P <0,0346).

Surpreendentemente, o tratamento com a Classe G resultou nestas classificações médias dos conteúdos colônicos significativamente melhores, não obstante a quantidade de fosfato de sódio (42 g) tenha sido menor do que o teor de fosfato de sódio do Visicol® comercializado

5 (60 g).

TABELA 7a CONTEÚDOS COLÔNICOS GLOBAIS NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=214)
	40 tabletas (60g)	40 tabletas (60g)		32 tabletas (48g)		28 tabletas (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tabletas (n=29)	divisão de 3 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=29)	divisão de 4 tabletas (n=30)	divisão de 4 tabletas (n=33)	divisão de 4 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	
Parâmetro	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	n (%)
Excelente	14(48)	24(75)	22(76)	18(60)	26(79)	15(47)	22(76)	141(66)
Bom	11(38)	7(22)	7(24)	9(30)	6(18)	6(25)	4(14)	52(24)
Regular	4(14)	1(3)	0(0)	1(3)	1(3)	5(16)	2(7)	14(7)
Inadequado	0(0)	0(0)	0(0)	2(7)	0(0)	4(13)	1(3)	7(3)
Média	1,66	1,28	1,24	1,57	1,24	1,94	1,38	1,47
Desvio Padrão	0,72	0,52	0,44	0,86	0,50	1,08	0,78	0,76
Valor P*	N/A	0,0472 [†]	0,0322 [†]	0,6422	0,0275 [†]	0,1332	0,519	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um tratamento de ANOVA com fator usado para comparar as médias entre os grupos de INKP-102 e de Visicol®.

[†] Estatisticamente significativos (no nível de 0,05).

TABELA 7b CONTEÚDO COLÔNICO DO CÓLON ASCENDENTE NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

Parâmetro	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=211)
	40 tabletas (60g)	40 tabletas (60g)		32 tabletas (48g)		28 tabletas (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tabletas (n=28)	divisão de 3 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=28)	4 tabletas (n=29)	divisão de 4 tabletas (n=33)	4 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	
Excelente	11(38)	24(75)	21(72)	15(50)	27(82)	15(47)	20(69)	133(62)

Bom	12(41)	7(22)	7(24)	5(17)	6(18)	7(22)	6(21)	50(23)
Regular	5(17)	1(3)	0(0)	8(27)	0 (0)	6(19)	2(7)	22(10)
Inadequado	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	4(13)	1(3)	6(3)
Média	1,79	1,28	1,25	1,83	1,18	1,97	1,45	1,53
Desvio Padrão	0,74	0,52	0,44	0,97	0,39	1,09	0,78	0,79
Valor P*	N/A	0,0097 [†]	0,0078 [†]	0,8325	0,0019 [†]	0,3444	0,0894	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um tratamento de ANOVA com fator usado para comparar as médias entre os grupos de INKP-102 e de Visicol®.

[†] Estatisticamente significativos (no nível de 0,05).

[00081] As Tabelas 8a e 8b apresentam os resultados da avaliação dos endoscopistas das “fezes” globais e no cólon ascendente, respectivamente, na população “Toda Avaliada”. As classificações médias globais do ponto final das “fezes” e no colo ascendente geralmente aprovaram os grupos de doses de INKP em relação ao Visicol®. Entretanto, apenas a Classe E do INKP-102 apresentaram melhoramento estatisticamente significativo sobre o Visicol®, e apenas no cólon ascendente. Ao contrário, o tratamento com Visicol® foi estatisticamente superior ao da Classe F do INKP-102 nas comparações de ANOVA das médias tanto quanto às classificações das “fezes” globais quanto as fezes do cólon ascendente. Estes resultados foram comparáveis nas análises da população Por Protocolo.

[00082] Surpreendentemente, o tratamento com a Classe E resultou na classificação média significativamente melhor das fezes no cólon ascendente ($P < 0,05$) e uma classificação média das fezes semelhantes no cólon global (sem diferença estatisticamente significativa), não obstante a quantidade de fosfato de sódio (48 g) fosse menor do que o conteúdo de fosfato de sódio do Visicol® (60 g) da Classe A. Além disso, o tratamento com as Classes D e G foi realizado, bem como com o Visicol® comercializado, não obstante a quantidade de fosfato de sódio (48 g e 42 g, respectivamente) tivesse sido menor do que o conteúdo de fosfato de sódio do Visicol® (60 g) da Classe A. Este resultado surpreendente é muito benéfico, já

que a formulação aprimorada permite que os pacientes usem uma menor dose dos ingredientes ativos para obterem o mesmo resultado. Espera-se que o mesmo se torne verdadeiro quanto aos usos dos laxativos da composição. Tendo em vista que o regime de dosagem da Classe D de tratamento apenas
5 envolve uma dose à noite, pode ser mais preferível para os pacientes que não queiram levantar-se cedo antes de um procedimento, para completar um regime de dosagem e, mais preferível, para os anestesiológicos que requeiram que o paciente nada receba pela boca na manhã do procedimento.

TABELA 8a FEZES GLOBAIS NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=214)
	40 tabletes (60g)	40 tabletes (60g)		32 tabletes (48g)		28 tabletes (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tabletes (n=29)	divisão de 3 tabletes (n=32)	divisão de 4 tabletes (n=29)	4 tabletes (n=30)	divisão de 4 tabletes (n=33)	4 tabletes (n=32)	divisão de 4 tabletes (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	
Parâmetro	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	n (%)
Excelente	20(69)	28(88)	24(83)	19(63)	29(88)	16(50)	24(83)	160(75)
Bom	6(21)	3(9)	6(17)	7(23)	4(12)	8(25)	2(7)	35(16)
Regular	3(10)	1(3)	0(0)	2(7)	0(0)	5(16)	2(7)	13(6)
Inadequado	0(0)	0(0)	0(0)	2(7)	0(0)	3(9)	1(3)	6(3)
Média	1,41	1,16	1,17	1,57	1,12	1,84	1,31	1,37
Desvio Padrão	0,68	0,45	0,38	0,90	0,33	1,02	0,76	0,72
Valor P*	N/A	0.1473	0.1846	0.3962	0.0975	0.0160 [†]	0.5690	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um tratamento de ANOVA com fator usado para comparar as médias entre os grupos de INKP-102 e de Visicol®.

[†] Estatisticamente significativos (no nível de 0,05).

TABELA 8b FEZES DO CÓLON ASCENDENTE NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=214)
	40 tabletes (60g)	40 tabletes (60g)		32 tabletes (48g)		28 tabletes (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tabletes (n=29)	divisão de 3 tabletes (n=32)	divisão de 4 tabletes (n=29)	4 tabletes (n=30)	divisão de 4 tabletes (n=33)	4 tabletes (n=32)	divisão de 4 tabletes (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	
Parâmetro	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (°h)	n (%)	n (%)
Excelente	16(55)	27(84)	23(79)	17(57)	30(91)	15 (47)	22(76)	150(70)
Bom	7(24)	4(13)	5(17)	3(10)	3(g)	8(25)	4(14)	34(16)
Regular	4(14)	1(3)	0(0)	8(27)	0(0)	5(16)	2(7)	20(9)
Inadequado	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	4(13)	1(3)	6(3)
Média	1,56	1,19	1,18	1,76	1,09	1,94	1,38	1,44
Desvio Padrão	0,75	0,47	0,39	0,99	0,29	1,08	0,78	0,78
Valor P*	N/A	0,0553	0,0572	0,3000	0,0151 [†]	0,0468 [‡]	0,3682	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um tratamento de ANOVA com fator usado para comparar as médias entre os grupos de INKP-102 e de Visicol®.

[†] Estatisticamente significativos (no nível de 0,05).

[00083] A análise dos dois pontos finais da eficácia demonstra que as classes de tratamento de INKP-102 foram geralmente mais estimadas do que a classe de tratamento do Visicol® no ponto final da eficácia dos “conteúdos colônicos” em relação ao ponto final da eficácia das “fezes”.

5 Estes resultados indicam que os componentes do cólon, outros que não as fezes, tais como a celulose microcristalina (MCC), não impedem a visualização do cólon após o tratamento com INKP-102 na extensão em que o tratamento de Visicol® impedem a visualização. Ao mesmo tempo, o INKP-102 é capaz de purgar eficazmente o cólon, das fezes na forma líquida, semi-
10 sólida ou sólida.

[00084] Tanto os pontos finais da eficácia dos “conteúdos colônicos” quanto das “fezes” foram também analisados pela divisão da escala de avaliação de 4 pontos nas categorias do “respondedor” e do “não respondedor”. Para cada avaliação, um paciente era considerado como sendo
15 o “respondedor” se a limpeza do cólon fosse classificada como “excelente” ou “boa”, e um “não respondedor” se a limpeza do cólon fosse classificada como “regular” ou “inadequada”. As Tabelas 9a e 9b apresentam o número de “respondedores” e de “não respondedores” para as várias classes de tratamento, com o uso de um ponto final de “conteúdo colônico” e de “fezes”,
20 respectivamente, na população “Toda Avaliada”.

TABELA 9a TAXAS DO RESPONDEDOR DE LIMPEZA COLÔNICA (CONTEÚDO COLÔNICO) NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

Parâmetro	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=214)
	40 tablets (60g)	40 tablets (60g)		32 tablets (48g)		28 tablets (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tablets (n=29)	divisão de 3 tablets (n=32)	divisão de 4 tablets (n=29)	4 tablets (n=30)	divisão de 4 tablets (n=33)	4 tablets (n=32)	divisão de 4 tablets (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	

Respondedor	26(86)	31(97)	29(100)	27(90)	32(97)	23(72)	26(90)	193(90)
Não respondedor	4(14)	1(3)	0(0)	3(10)	1(3)	9(28)	3(10)	21(10)
Valor P*	NIA	0,1816	0,1120	0,7065	0,1762	0,2192	>0,9999	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um teste Exact da Fisher para comparar as taxas de respostas entre a Classe A de tratamento e as outras classes (B-G) de Tratamento.

TABELA 9b TAXAS DO RESPONDEDOR DE LIMPEZA COLÔNICA (CONTEÚDO COLÔNICO) NA POPULAÇÃO “TODA AVALIADA”

Parâmetro	Visicol®	Grupos de Tratamento de INKP-102						Todos os pacientes (n=214)
	40 tabletas (60g)	40 tabletas (60g)		32 tabletas (48g)		28 tabletas (42g)		
	A	B	C	D	E	F	G	
	divisão de 3 tabletas (n=29)	divisão de 3 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=29)	4 tabletas (n=30)	divisão de 4 tabletas (n=33)	4 tabletas (n=32)	divisão de 4 tabletas (n=29)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Respondedor	26 (90)	31 (97)	29 (100)	26 (87)	33 (100)	24 (75)	26 (90)	195 (91)
Não respondedor	3 (10)	1 (3)	0 (0)	4 (13)	0 (0)	8 (25)	3 (10)	19 (9)
Valor P*	N/A	0,3385	0,2368	>0,9999	0,0966	0,1884	>0,9999	N/A

* Os valores P foram obtidos usando-se um teste Exact da Fisher para comparar as taxas de respostas entre a Classe A de tratamento e as outras classes (B-G) de Tratamento.

[00085] Os resultados indicam que as Classes B, C e E de tratamento tiveram taxas de respondedor entre todos os grupos de tratamento, e tiveram taxas de não respondedores menores ou desprezíveis. Estas taxas foram maiores do que aquelas dos Tabletes de Visicol® (Classe A), embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Além disso, a Classe E (INKP-102; dose dividida de 48 g) demonstrou eficácia de limpeza do cólon comparável ou melhor, em comparação com os tratamentos de dose elevada (dose de 60 g; Classes A, B e C). Por outro lado, as dosagens dadas apenas na noite anterior à colonoscopia do paciente demonstrou eficácia mais fraca do que aquelas doses dadas como “doses divididas”. A menor dose (42 g) no regime de apenas à noite da Classe F, apenas teve uma taxa de respondedor de 72 %, a qual foi significativamente menor do que a das Classes B, C e E ($P < 0,05$; teste Exact da Fisher).

SEGURANÇA

[00086] A segurança dos vários regimes de dosagem também foi avaliado pela monitoração de eventos adversos, mudanças nas avaliações de laboratórios clínicos, exames físicos, e avaliação dos sinais

vitais (frequência cardíaca, pressão sangüínea, frequência respiratória, temperatura e teste para a hipertensão postural). Nenhum paciente experimentou um evento adverso sério durante o andamento do estudo. Quase todos os pacientes experimentaram eventos adversos brandos a moderados relacionados à classe de órgãos do sistema de distúrbios gastrintestinais, a despeito da dosagem ou do tratamento. Tais eventos adversos incluíram a distensão abdominal, náusea e a dor abdominal. Entretanto, tendo em vista que a finalidade do tratamento era eliminar rapidamente o conteúdo abdominal, tais eventos eram esperados.

[00087] Mudanças significativas nos parâmetros de laboratórios clínicos da Visita 0 (triagem) até a Visita 1 (colonoscópio) foram observadas em todos os grupos de pacientes. Especificamente, houve um aumento significativo ($P < 0,0001$) nos níveis médios do fósforo inorgânico em todos os grupos de pacientes. Houve um aumento significativo nos níveis médios do sódio em 6 dos 7 grupos de pacientes ($P < 0,02$) e um decréscimo significativo de BUN, potássio, cálcio, magnésio e bicarbonato da linha de referência em um ou mais grupos de pacientes ($P < 0,05$). Os níveis médios de cloreto e de creatina em todos os pacientes, por outro lado, não mudaram significativamente da linha de referência após o tratamento.

[00088] De todos os parâmetros clínicos examinados, apenas os níveis de fósforo inorgânico apresentaram uma diferença significativa após o tratamento, entre as Classes de tratamento de INKP-102 e Visicol®. Os aumentos da linha de referência no fósforo inorgânico foram antecipados e ocorreram com um aumento médio de 88 % sobre os níveis da linha de referência em todos os pacientes, a despeito da Classe de tratamento. Estes aumentos nos níveis de fósforo inorgânico foram significativamente mais

elevados entre a Classe A (Tabletes de Visicol®) do que nos pacientes nas Classes D, E, F e G de tratamento (INKP-102; $P < 0,0170$). A forma inorgânica do fosfato no plasma circulante é excretada quase inteiramente pelos rins e, portanto, alguns pacientes, tais como aqueles com doença renal, podem ter dificuldade de excretar uma grande carga de fosfato. Assim, o uso de INKP-102 reduz benéficamente a carga sobre os rins durante o tratamento de fosfato de sódio. Este efeito pode ser atribuível às doses reduzidas de fosfato de sódio nas Classes D, E, F e G. Como descrito em várias análises da eficácia acima, entretanto, o INKP-102 limpa o cólon mais eficazmente do que uma maior dose de fosfato de sódio do Visicol®, enquanto ao mesmo tempo reduz o aumento no fósforo inorgânico normalmente observado com a administração do Visicol®.

[00089] Todas as referências aqui citadas são aqui incorporadas como referência neste relatório em sua totalidade e para todos os fins, na mesma extensão como se cada publicação ou patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada como referência em sua totalidade para todos os fins. Na extensão em que as publicações e patentes ou pedidos de patentes incorporados como referência contradigam a apresentação contida neste relatório descritivo, pretende-se que o relatório descritivo suplante e/ou preceda sobre qualquer de tal material contraditório.

[00090] Todos os números que expressem quantidades de ingredientes, condições de reação, e assim por diante, usados no relatório descritivo e nas reivindicações, devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pela expressão “cerca de”. Conseqüentemente, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos apresentados no

relatório descritivo e nas reivindicações anexas, são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas pretendidas pela presente invenção. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser interpretado à luz do número de dígitos significativos e nas aproximações vizinhas ordinárias.

[00091] Muitas modificações e variações desta invenção podem ser feitas sem que se afaste do seu espírito e escopo, como será evidente àqueles versados na técnica. As formas de realização específicas aqui descritas são oferecidas como exemplos apenas e não pretendem ser limitativas sob qualquer hipótese. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados como exemplos apenas, com um verdadeiro escopo e espírito da invenção sendo indicados pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação purgativa colônica em uma forma de dosagem sólida para administração oral, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) pelo menos um agente aglutinante solúvel compreendendo polietileno glicol; e

(b) fosfato de sódio ou um sal do mesmo, em que o polietileno glicol possui um peso molecular médio de 7.000 a 9.000 e está presente em uma quantidade entre 7,5% e 15% em peso da composição.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal de fosfato de sódio é escolhido de fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, e fosfato de sódio tribásico.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um lubrificante.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearato de magnésio.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem sólida é um tablete, uma cápsula, ou microcápsula.

6. Formulação purgativa colônica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) fosfato de sódio monobásico de 45% a 75% em peso;

(b) fosfato de sódio dibásico de 15% a 30% em peso;

(c) polietileno glicol 8.000 de 5% a 15% em peso; e

(d) estearato de magnésio de 0,10% a 1,50% em peso.

7. Formulação purgativa colônica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) fosfato de sódio dibásico de 15% a 95% em peso;

(b) polietileno glicol 8.000 de 5% a 15% em peso; e

(c) estearato de magnésio de 0,10% a 1,50% em peso.

8. Kit, caracterizado pelo fato de compreender a formulação purgativa colônica compreendendo:

(a) pelo menos um agente aglutinante solúvel compreendendo polietileno glicol;

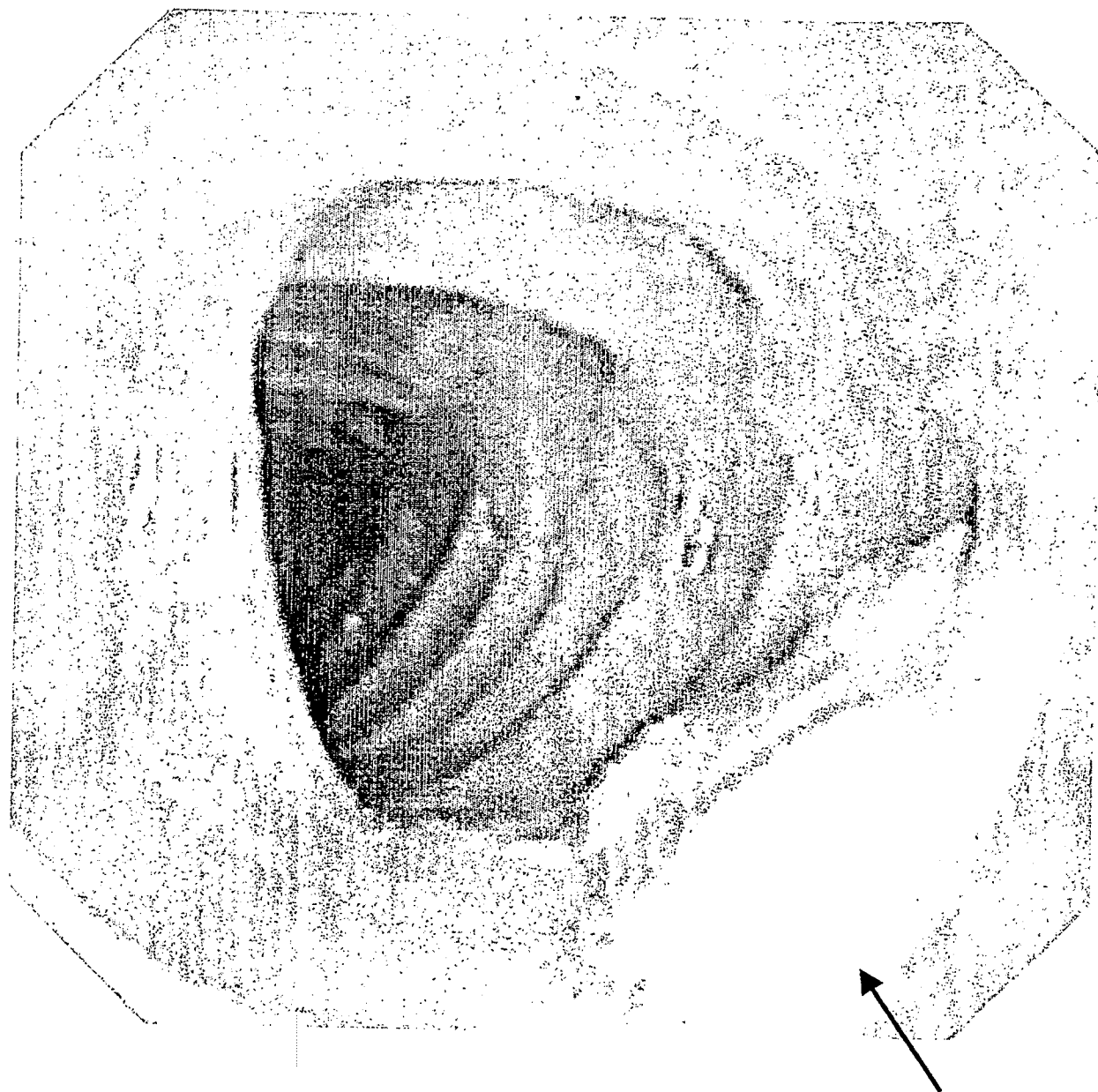
(b) uma quantidade terapeuticamente eficaz de fosfato de sódio ou um sal do mesmo, em que o polietileno glicol possui um peso molecular médio de 7.000 a 9.000 e está presente em uma quantidade entre 7,5% e 15% em peso da composição; e

compreendendo ainda materiais para auxiliar na administração da composição.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o polietileno glicol compreende 10% em peso da formulação.

10. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que uma dose da formulação compreende 42-60 gramas de fosfato de sódio.

FIGURA 1



Resíduo de MCC

FIGURA 2

