

(11) Número de Publicação: **PT 1663257 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/7016** (2007.10) **A61K 31/717**

(2007.10)

**A61K 31/77** (2007.10) **A61K 31/78** (2007.10)

**A61K 36/00** (2007.10) **A61K 33/06** (2007.10)

**A61P 1/10** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.07.09**

(30) Prioridade(s): **2003.07.09 US 485797 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.07**  
**061/2009**

(73) Titular(es):

**BRAINTREE LABORATORIES, INC.**

**60 COLUMBIAN STREET BRAINTREE, MA 02185**  
**US**

(72) Inventor(es):

**RUSSELL W. PELHAM**

**US**

**MARK VB CLEVELAND**

**US**

**JACK A. DIPALMA**

**US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**

**RUA DAS FLORES, N° 74, 4º AND 1249-235 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE LAXANTES PARA TRATAMENTO DA SÍNDROME DO CÓLON  
IRRITÁVEL**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Utilização de laxantes para tratamento da síndrome do cólon irritável"**

O invento proporciona um método para tratamento da síndrome do cólon irritável, que compreende a administração de um laxante osmótico e de fibra num regime terapeuticamente eficaz a um paciente necessitado de um tal tratamento. O regime terapeuticamente eficaz inclui a administração da formulação numa dose e com uma frequência e duração suficientes para reduzir ou eliminar os sintomas da síndrome do cólon irritável ou para proporcionar alívio sintomático ou paliativo ao paciente.

## DESCRIÇÃO

### **"Utilização de laxantes para tratamento da síndrome do cólon irritável"**

#### Antecedentes do invento

#### Campo do invento

Este invento refere-se geralmente a gastroenterologia e medicina. Mais particularmente, o invento é dirigido ao tratamento terapêutico da síndrome do cólon irritável, bem como ao tratamento paliativo para reduzir a frequência ou gravidade do aparecimento dos sintomas da síndrome do cólon irritável.

#### Sumário da arte relacionada

A Síndrome do Cólono Irritável (SCI) é uma perturbação comum dos intestinos que conduz a cólicas, flatulência, inchamento e alterações de hábitos intestinais. Algumas pessoas com SCI têm obstipação (*i.e.*, defecações difíceis ou pouco frequentes); outros têm diarreia (*i.e.*, fezes soltas frequentes, frequentemente com necessidade urgente de defecar); e algumas pessoas experimentam ambos os sintomas, alternando entre obstipação e diarreia. A SCI afecta entre 25 e 55 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América, e resulta em 2,5 a 3,5 milhões de idas ao médico por ano. A prevalência de sintomas está dividida de modo aproximadamente igual entre os três grupos de SCI. O tipo e gravidade de sintomas associados com SCI variam grandemente. Mais de 40% dos pacientes de SCI têm sintomas tão graves que têm que deixar de trabalhar, restringir a sua vida social, evitar as relações sexuais, cancelar entrevistas, deixar de viajar, tomar medicação e mesmo ficar confinados às suas casas com receio de situações embaraçosas. Os custos estimados com os cuidados de saúde da SCI nos Estados Unidos da América são de 8 biliões de USD por ano (*Talley et al., Gastroenterol., 109, 1736, (1995)*).

O algoritmo de diagnóstico para avaliação de um paciente com SCI segue usualmente os critérios "Roma II". (*Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus*,

Drossman, et al., 2nd ed. USA: Degnon Associates, pp. 360 (2000)). Os critérios de diagnóstico ROMA II para a SCI são a presença durante pelo menos 12 semanas, que não necessitam de ser consecutivas, nos 12 meses precedentes de desconforto ou dor abdominal que tem pelo menos duas das três características seguintes: 1) alívio pela defecação; 2) início associado a alteração na frequência das defecações; e/ou 3) início associado a alteração na forma (aparência) das fezes. Para além destes critérios, ROMA II reconhece outros sintomas que suportam o diagnóstico da SCI: 1) menos de três defecações por semana; 2) mais de três defecações por dia; 3) fezes duras ou grumosas; 4) fezes soltas (moles) ou aquosas; 5) esforço excessivo durante a defecação; 6) urgência (pressa em ter uma defecação); 7) sensação de evacuação incompleta; 8) passagem de muco (material branco) durante a defecação; e/ou 9) plenitude abdominal, inchamento ou dilatação.

Os pacientes de SCI podem ser divididos naqueles que padecem de SCI com predominância de diarreia, naqueles que padecem de SCI com predominância de obstipação, e naqueles que alternam entre estes dois grupos. Os músculos no intestino contraem-se normalmente algumas vezes em cada dia, movimentando as fezes ao longo do intestino, enquanto fluidos e nutrientes são reabsorvidos a uma velocidade apropriada, resultando em última instância numa defecação. A motilidade normal é conseguida por estas contracções involuntárias regulares do cólon sendo consideradas normais seis a oito contracções. No entanto, uma pessoa com SCI com predominância de obstipação pode ter apenas uma ou duas contracções por dia, resultando em fezes grumosas, duras, devido a reabsorção de água aumentada. Pacientes com SCI com predominância de diarreia têm tantas quantas 25 contracções por dia resultando em fezes aquosas, soltas, devido a reabsorção de água diminuída.

Sem querer estar limitado por uma qualquer teoria particular, pensa-se que, numa pessoa com SCI, os músculos do intestino estão excepcionalmente sensíveis a estímulos, ou "mecanismos desencadeadores" que afectam adicionalmente o número de contracções por dia (Camilleri, et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, 16, 1407-1430, (2002)). Ainda que a alimentação ou o stress não afectem normalmente os que não padecem de SCI, estes mecanismos desencadeadores podem provocar uma forte resposta intestinal numa pessoa padecendo

de SCI. Por exemplo, uma pessoa que não tem SCI pode comer uma salada ou beber um café sem dificuldades, enquanto uma pessoa com SCI exibe sintomas tais como dor, inchaamento e diarreia após consumir estes alimentos. Muitas pessoas com SCI reportam que os sintomas ocorrem frequentemente logo após, ou mesmo durante, as refeições. Nem todas as pessoas com SCI respondem sintomaticamente aos mesmos estímulos. A gama de mecanismos desencadeadores é única de cada individual, ainda que existam muitos elementos comuns entre a maioria das pessoas com SCI. Os sintomas podem também ser intermitentes, e os sintomas associados com um dado alimento ou estado emocional podem alterar-se com o tempo.

Até à data, os tratamentos para SCI incluem alterações alimentares e do estilo de vida, redução do *stress*, e medicações. O tratamento de SCI é frequentemente um assunto *ad hoc*, uma vez que cada paciente lida independentemente com os sintomas e aprende como evitar os ataques. Nenhum destes regimes de tratamento tem proporcionado benefícios duradouros para os pacientes. As medicações prescritas para a SCI incluem anticolinérgicos, antiespasmódicos, antidiarreicos, e antidepressivos. Os pacientes são muitas vezes aconselhados a reduzirem a exposição a alimentos que no passado desencadearam sintomas e a reduzirem o *stress*. Os pacientes têm também sido aconselhados a aumentar o seu consumo de fibra dietética, ainda que simultaneamente possam ser aconselhados a evitar a utilização de laxantes, que frequentemente contêm fibra. Mais especificamente, os médicos recomendam muitas vezes que um paciente consuma fibra precisamente na quantidade suficiente para manter fezes moles, facilmente evacuadas. Obviamente que este é um equilíbrio difícil de conseguir quando se consome uma dieta variada. Adicionalmente, as dietas de elevado teor em fibra podem causar gases e inchaamento, que são eles próprios sintomas de SCI e podem exacerbar os sintomas de SCI. Deste modo, a gestão da SCI tem envolvido o doseamento cuidadoso da utilização de laxantes de fibra para equilibrar a função do cólon na gama entre a obstipação e a diarreia. Este controlo é na melhor das hipóteses imperfeito, e fazer variar a dose e a frequência de utilização de laxantes de fibra resulta tipicamente num paciente oscilando entre obstipação e diarreia, com persistência de gases, inchaamento ou dor abdominal. De facto, o consenso médico actual é o de que a fibra não tem qualquer benefício ("Evidence-Based Position

Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America", *Am. J. Gastroenterol.*, 97, S1-S5, (2002); Brandt, et al. "Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America", *Am. J. Gastroenterol.*, 97, S6-S26, (2002)).

Mais recentemente, concluiu o American College of Gastroenterology que duas medicações, alosetron e tegaserod, têm evidência suficiente quanto à sua eficácia no tratamento de SCI com predominância de diarreia ou de SCI com predominância de obstipação, respectivamente. No entanto, a utilização de alosetron está gravemente limitada pela sua toxicidade e a eficácia de tegaserod é pequena, e.g., apenas cerca de um de oito pacientes tratados com tegaserod tem melhoria significativa nos sintomas de SCI em comparação com pacientes utilizando placebo ("Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome in North America", *Am. J. Gastroenterol.*, 97, S1-S5, (2002)).

Assim, a American Academy of Family Physicians adverte contra a utilização de primeira linha de medicações para tratar SCI e em vez disso advoga a ingestão de uma dieta saudável, evitando alimentos que parecem fazer com que as pessoas se sintam pior, e encontrando formas de lidar com o stress (Viera, et al., *American Family Physician* 1867 (2002)). Deste modo, uma vez que não existe qualquer tratamento médico único que seguramente e adequadamente melhore os sintomas de pacientes com SCI com predominância de diarreia, SCI com predominância de obstipação, ou pacientes que alternam entre estas duas formas, parece que existe uma necessidade médica para um tal tratamento eficaz.

Em WO 97/03685 são descritas composições laxantes/antidiarreicas que compreendem um laxante osmótico (PEG) e uma fibra.

#### Sumário do invento

É revelada a utilização de uma mistura formulada com um laxante osmótico e fibra, para a fabricação de um medicamento para tratamento da síndrome do cólon irritável em mamíferos, onde o medicamento deve ser administrado numa quantidade e regime terapeuticamente eficazes a um paciente necessitado de um tal tratamento.

Constatou-se que uma formulação compreendendo um laxante osmótico, tal como, por exemplo, polietilenoglicol (PEG), com uma fibra laxante, proporciona alívio da SCI melhorando simultaneamente a obstipação e a diarreia. Embora no passado os pacientes tenham sido aconselhados a evitar a utilização prolongada de laxantes, os pacientes com SCI com predominância de obstipação requerem frequentemente a utilização de laxantes durante períodos de tempo mais prolongados do que os recomendados.

Num aspecto, o invento proporciona a utilização reivindicada para tratamento de SCI, compreendendo a administração de um regime terapeuticamente eficaz de uma formulação compreendendo um laxante osmótico e fibra a um paciente necessitado de um tal tratamento. Nalgumas concretizações, o laxante osmótico é seleccionado entre o grupo consistindo de sulfato de magnésio, hidróxido de magnésio, citrato de magnésio, fosfato sódio, sulfato de sódio, tartarato de sódio e potássio, lactulose, sorbitol, manitol, glicerina e polietilenoglicol. Noutras concretizações, o laxante osmótico é um polietilenoglicol. Nalgumas concretizações, o polietilenoglicol tem um peso molecular médio na gama entre cerca de 2000 Dalton ("D") e cerca de 10000 D. Noutra concretização, o laxante osmótico é um polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio na gama entre cerca de 3000 D e cerca de 4000 D. Em concretizações particulares, o laxante osmótico é um polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio de cerca de 3350 D. Noutras concretizações particulares, o laxante osmótico é um polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio de cerca de 4000 D. Nalgumas concretizações, a concentração do laxante osmótico está na gama de cerca de 0,01% a cerca de 99% em peso da formulação total. Noutras concretizações, a formulação contém de cerca de 1% a cerca de 40% em peso de laxante osmótico. Em concretizações particulares, a quantidade de laxante osmótico em peso está na gama de cerca de 2% a cerca de 20%, ou de cerca de 5% a cerca de 15%.

Nalgumas concretizações, a fibra é seleccionada entre o grupo consistindo de fibra de psílio, ispagula, policarbofilo de cálcio, goma de guar, celulose, metilcelulose e suas combinações. Em concretizações particulares, a fibra é seleccionada entre o grupo de fibra de psílio e celulose.

Numa concretização, a fibra é psílio. Noutra concretização, a fibra é celulose. Nalgumas concretizações, a concentração da fibra está na gama de cerca de 0,01% a cerca de 99% em peso da formulação total. Noutras concretizações, a formulação contém de cerca de 1% a cerca de 40% em peso de fibra. Em concretizações particulares, a quantidade de fibra em peso está na gama de cerca de 2% a cerca de 20%, ou de cerca de 5% a cerca de 15%.

Nalgumas concretizações, a utilização compreende a administração de uma formulação na qual o laxante osmótico e a fibra estão presentes numa proporção entre cerca de 3:1 e cerca de 1:3 em peso. Em certas concretizações, o método compreende a administração de uma formulação na qual o laxante osmótico e a fibra estão presentes numa proporção de cerca de 1:1 em peso. Numa concretização particular, o método compreende a administração de uma formulação compreendendo cerca de 17 gramas de PEG 3350 e cerca de 3 gramas a cerca de 6 gramas de psílio. Noutra concretização particular, o método compreende a administração de uma formulação compreendendo cerca de 17 gramas de PEG 3350 e cerca de 15 gramas a cerca de 24 gramas de celulose. Nalgumas concretizações, o laxante osmótico e a fibra são administrados separadamente como formulações diferentes.

Nalgumas concretizações, a formulação ou formulações são administradas oralmente. Noutras concretizações, a formulação ou formulações é/são administrada(s) através de uma sonda nasogástrica. Ainda noutras concretizações, a formulação ou formulações é/são administrada(s) uma vez ao dia. Nalgumas concretizações, a formulação ou formulações é/são administrada(s) pelo menos duas vezes ao dia. Nalgumas concretizações, a formulação ou formulações é/são administrada(s) durante até cerca de 12 semanas.

#### Descrição detalhada

Constatou-se que a administração de um laxante osmótico e de fibra a um paciente trata eficazmente a SCI e alivia os sintomas associados à SCI. Um regime terapeuticamente eficaz inclui a administração do laxante osmótico e da fibra separadamente ou conjuntamente numa quantidade e com uma frequência e durante um período de tempo suficientes para tratar a síndrome do cólon irritável tal que os sintomas de SCI são reduzidos ou eliminados.

Assim, o presente invento inclui, pelo menos em parte, a utilização de um laxante osmótico e de fibra, para a preparação de um medicamento para tratamento de SCI, onde o medicamento deve ser administrado numa quantidade terapeuticamente eficaz a um paciente dele necessitado. Como aqui utilizado, o termo "síndrome do cólon irritável" ou "SCI" pretende abranger SCI com predominância de diarreia, SCI com predominância de obstipação, e a condição que alterna entre estas duas formas, a não ser onde especificado como uma destas condições.

Como aqui utilizado, o termo "terapeuticamente eficaz", quando utilizado em relação ao método proporcionado pelo invento, significa suficiente para reduzir ou eliminar os sintomas da síndrome do cólon irritável ou para proporcionar alívio sintomático ou paliativo ao paciente.

Como aqui utilizado, o termo "tratar", quando utilizado em relação à utilização proporcionada pelo invento, significa reduzir ou eliminar os sintomas da síndrome do cólon irritável ou proporcionar alívio sintomático ou paliativo ao paciente, através da utilização de uma formulação compreendendo um laxante osmótico e fibra.

Laxantes osmóticos úteis incluem, mas não estão limitados a, iões insuficientemente absorvidos tais como sulfato de magnésio (e.g., sal de Epsom, Humco Epsom Salt, Humco Corp, Texarkana, TX), hidróxido de magnésio (e.g., Phillips Milk of Magnesia®, Bayer Corporation, Morristown, NJ), citrato de magnésio (e.g., citrato de magnésio, Solução Oral, Lemon Flavor Laxante, Valu-Rite Products, McKesson Corp., San Francisco, CA), fosfato de sódio (e.g., Fleet's PhosPho-Soda, Lynchburg, Virginia), sulfato de sódio (e.g., sal de Glauber, US Trading & Marketing LLC, Washington, D.C.,), tartarato de sódio e potássio (e.g., sal de Rochelle, Westco, Inc., North Hollywood, CA), e dissacáridos insuficientemente absorvidos, incluindo, mas não limitados a, lactulose (e.g., Dulcolax®, Boehringer Ingelheim Consumer Healthcare Ridgefield, CT), sorbitol, manitol e glicerina.

Outro laxante osmótico útil é polietilenoglicol ("PEG") (disponível, por exemplo, na Dow Chemical Company, Midland, MI). Quando administrado a mamíferos, o PEG amolece as fezes, aumenta a frequência de defecação por atracção e retenção de

água nas fezes, e melhora a motilidade intestinal e a formação de fezes. Quando utilizado como laxante, o PEG é habitualmente administrado oralmente após estar dissolvido, e.g., em cerca de 8 onças de água, sumo ou outro líquido.

O PEG é um sólido ou um líquido à temperatura ambiente dependendo do seu peso molecular. Os PEG são identificados por um número que identifica o peso molecular médio do polímero. PEG possuindo um peso molecular médio na gama de cerca de 1000 D a cerca de 25000 D (i.e., PEG 1000 - PEG 25000) podem ser utilizados como agentes osmóticos para amolecer as fezes de mamíferos.

O termo "cerca de" é aqui utilizado para significar aproximadamente, na região de, grosseiramente ou à volta de. Quando o termo "cerca de" é utilizado conjuntamente com um intervalo numérico, modifica esse intervalo prolongando os limites para cima e para baixo dos valores numéricos indicados. Em geral, o termo "cerca de" é aqui utilizado para modificar um valor numérico para cima e para baixo do valor indicado com uma variação de 20%.

Por uma questão de conveniência, as formulações aqui reveladas incluem PEG que são sólidos à temperatura ambiente. De acordo com algumas concretizações, os PEG incluídos nas formulações têm um peso molecular médio na gama de cerca de 2000 D a cerca de 10000 D (i.e., PEG 2000 - PEG 10000), ou entre cerca de 3000 D e cerca de 4000 D (i.e., PEG 3000 - PEG 4000). Em concretizações particulares, utiliza-se PEG 3350, um poliglicol possuindo um peso molecular médio de 3350. Noutras concretizações particulares, utiliza-se PEG 4000. Em termos de conveniência para a fabricação, pelo menos nalgumas concretizações, o peso molecular real do PEG na mistura não é inferior a 90% e não superior a 110% do valor nominal.

A utilização do presente invento inclui adicionalmente a administração de fibra. Como aqui utilizado, o termo "fibra" ou "fibra dietética" é definido como os polissacáridos e ligninas que são resistentes a hidrólise pelas enzimas digestivas em humanos. A fibra inclui produtos contendo fibra tanto solúvel como insolúvel. Preparações comerciais de casca de psílio, tais como por exemplo, Metamucil® (Proctor and Gamble, Cincinnati, OH), podem também ser utilizadas na preparação das formulações terapêuticas aqui reveladas. A

fibra dietética tem um efeito laxante, com pães de sementes inteiras e cereais, feijões, frutas e vegetais sendo boas fontes dietéticas de fibra. As dietas de elevado teor em fibra mantêm o cólon moderadamente distendido, o que se crê que ajuda a prevenir o desenvolvimento de espasmos no intestino. Algumas formas de fibra mantêm também a água nas fezes, prevenindo desse modo a formação de fezes duras que são difíceis de evacuar.

Existem dois tipos gerais de fibra: solúvel e insolúvel. As fibras solúveis são designadas como tal porque são fibras viscosas formadoras de gel. A fibra solúvel absorve água e torna as fezes mais moles e fáceis de evacuar. A fibra solúvel é encontrada em aveia, legumes, certas frutas e psílio. As fibras insolúveis não formam géis. Utiliza-se fibra insolúvel para tratar a obstipação, mas muitas vezes isto torna a diarreia pior. A fibra insolúvel é encontrada em frutas, vegetais, pães de sementes inteiras, e cereais.

A maioria das fibras naturais são realmente uma mistura de fibras tanto solúveis como insolúveis. Por exemplo, a fibra de psílio é rica em fibra solúvel (aproximadamente 70%), a fibra de trigo contém maioritariamente fibra insolúvel, enquanto a fibra de aveia contém cerca de 7% de fibra solúvel.

Três tipos de fibra disponíveis comercialmente estão actualmente aprovados para utilização médica e são adequados para inclusão nas formulações terapêuticas do presente invento: psílio, (e.g., Metamucil®, Proctor and Gamble, Cincinnati, OH; Konsyl®, Konsyl Pharmaceuticals, Edison, NJ), goma de guar parcialmente hidrolisada (e.g., Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ), e celulose (e.g., Unifiber®, Niche Pharmaceuticals, Roanoke TX). Quantidades de fibras que podem ser utilizadas variam de acordo com o tipo de fibra. Por exemplo, quantidades das várias fibras utilizadas no método proporcionado pelo presente invento incluem, mas não estão limitados a, cerca de 1 grama a cerca de 12 gramas de psílio, e cerca de 3 gramas a cerca de 9 gramas de psílio; e cerca de 6 gramas de psílio; cerca de 2,5 gramas a cerca de 30 gramas de goma de guar parcialmente hidrolisada; e cerca de 2 gramas a cerca de 30 gramas de celulose; e cerca de 10 a cerca de 20 gramas de celulose; ou cerca de 15 gramas de celulose.

O laxante osmótico e a fibra estão presentes na formulação numa proporção de laxante para fibra entre cerca de 3:1 e cerca de 1:3 em peso. Por exemplo, o laxante osmótico e a fibra podem estar presentes na composição em quantidades aproximadamente iguais, i.e., numa proporção de laxante para fibra de cerca de 1:1 em peso.

Para preparar uma formulação terapêutica em forma de solução, pelo menos um dos laxantes osmóticos acima mencionados é dissolvido num veículo farmaceuticamente aceitável, tal como, por exemplo, água, sumos de vegetais ou de fruta, soda, café, chá, lacticínios, soja ou outra bebida, uma solução de electrólito contendo por exemplo, electrólitos individuais ou suas misturas, incluindo electrólitos fisiológicos tais como sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, ou fosfato, ou combinações destas bebidas e electrólitos.

Por exemplo, se se utiliza PEG, a concentração de PEG na formulação terapêutica está na gama de cerca de 0,01% a cerca de 99% em peso da composição total. Por exemplo, a composição pode conter de cerca de 1% a cerca de 40% em peso de PEG. Em concretizações particulares, a quantidade de PEG em peso está na gama de cerca de 2% a cerca de 20%, ou de cerca de 5% a cerca de 15%. A concentração específica de PEG utilizada em cada formulação pode ser aumentada ou diminuída como necessário para proporcionar alívio, evitando ao mesmo tempo o desconforto ou a urgência.

A fibra pode depois ser misturada na solução. A concentração da fibra está na gama de cerca de 0,01% a cerca de 99% em peso da composição total. Por exemplo, a composição pode conter de cerca de 1% a cerca de 40% em peso de fibra. Em concretizações particulares, a quantidade de fibra em peso está na gama de cerca de 2% a cerca de 20%, ou de cerca de 5% a cerca de 15%. A concentração específica de fibra utilizada em cada formulação pode ser aumentada ou diminuída como necessário para proporcionar alívio, evitando ao mesmo tempo o desconforto ou a urgência. Por exemplo, este invento pode utilizar uma formulação descrita na Patente U.S. N.º 5710183 para tratar a síndrome do cólon irritável.

Em alternativa, o laxante osmótico e a fibra podem ser administrados em soluções separadas intervaladas de menos de cerca de 30 minutos uma da outra, em qualquer ordem. Quando se

tomam o laxante e a fibra separadamente, a proporção de laxante para fibra está usualmente entre cerca de 3:1 e cerca de 1:3 em peso. Em exemplos particulares, o laxante osmótico e a fibra são tomados em quantidades aproximadamente iguais, i.e., numa proporção de laxante para fibra de cerca de 1:1 em peso. A concentração da solução de laxante osmótico e a concentração da solução de fibra estão na gama de cerca de 0,01% a cerca de 99% em peso. Por exemplo, a solução quer do laxante osmótico quer da fibra contém cerca de 1% a cerca de 40% em peso de fibra. Em exemplos particulares, a quantidade em peso de fibra ou de laxante osmótico está na gama de cerca de 2% a cerca de 20%, ou cerca de 5% a cerca de 15%.

As formulações úteis na utilização do presente invento podem também conter qualquer número de aditivos diferentes. Por exemplo, um agente molhante e/ou outros ingredientes, tais como, por exemplo, simeticone, podem ser adicionados à formulação para tornar a mistura livremente fluida ou para outros fins. Adicionalmente ou alternativamente, a formulação pode conter aromas tais como aroma de cereja, uva, chá, maçã, lima-limão, etc., que podem ser de base oleosa. Estes aromas estão disponíveis comercialmente, e.g., na IFF (International Flavors and Fragrances, Chicago, IL), ou Flavors of North America, (Carol Stream, IL), ou Kraft Foods, (Glenview, IL), ou outro fornecedor de aromas de grau alimentar/farmacêutico. A formulação pode conter também, ou em alternativa, edulcorantes tais como açúcar, sucralose, acessulfame K, frutose, e/ou aspartame, que estão todos disponíveis comercialmente, e.g., na Spectrum Quality Products, New Brunswick, New Jersey, ou McNeil Nutritionals Division of McNeil-PPC. Inc., Fort Washington, PA., ou outro fornecedor de produtos químicos de grau alimentar/farmacêutico. Podem-se adicionar intensificadores de aroma tais como, mas não limitados a, ácido málico, ácido cítrico e/ou ácido ascórbico. Estes intensificadores estão disponíveis, e.g., na Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, ou outro fornecedor de produtos químicos de grau alimentar/farmacêutico. A formulação pode também ser corada para corresponder com o aroma, e.g., castanho-claro para sumo de maçã, castanho-escuro para chá, púrpura para uva, etc. Corantes úteis podem ser obtidos comercialmente, e.g., na Warner-Jenkinson, St. Louis, MO, ou outros fornecedores de corantes de grau alimentar/farmacêutico. Podem-se adicionar conservantes para manter a frescura.

Alguns conservantes úteis incluem, mas não estão limitados a, parabenos, benzoatos, sorbatos e álcoois, obteníveis, e.g., na Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, ou outros fornecedores de produtos químicos de grau alimentar/farmacêutico. A formulação pode ser límpida ou não límpida (nebulosa, uma suspensão, etc.) com aditivos para efeitos no produto para se parecer com sumo de laranja, chá fresco e outras bebidas. Podem ser utilizados outros aditivos para optimizar sabor, odor, estabilidade, solubilidade, acidez, cor, etc. da formulação. Ver, e.g., (International Flavor and Fragrances, Chicago, IL, ou Spectrum Quality Products, New Brunswick, NJ, ou outro fornecedor de produtos químicos de grau alimentar/farmacêutico).

Outras medicações podem também ser incluídas na(s) formulação(s) tais como as conhecidas na especialidade, tais como antimicrobianos tais como cefalosporinas (e.g. Keflex®, cefalexina, Dista Products Company, Indianapolis, IN), penicilinas (e.g. Pfizerpen®, penicilina G de potássio, Pfizer Inc, NY, NY), eritromicinas (e.g. ERY-TAB®, comprimidos de liberação retardada de eritromicina, Abbott Laboratories, Chicago, IL), tetraciclinas (e.g. cápsulas de doxiciclina mono-hidratada, Watson Lab., Inc., Corona, CA; UROBIOTIC®-250, cloridrato de oxitetraciclina, Pfizer, Pfizer Inc, NY, NY), agentes antifúngicos (e.g. GRIFULVIN®, comprimidos de griseofulvina, Ortho Dermatological, Skillman, NJ; NIZORAL®, cetoconazole, Janssen Titusville, NJ), agentes antivirais (e.g. SYMMETREL®, cloridrato de amantadina, Endo Labs, Chadds Ford, PA); EPIVIR-HBV®, lamivudina, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA), anti-inflamatórios (e.g. Advil®, ibuprofeno, Wyeth Labs, Madison, NJ; Celebrex®, celecoxib, G.D. Searle LLC Chicago IL), agentes anti-cancro (e.g. ADRIAMYCIN RDF®, cloridrato de doxorrubicina, Pfizer, Inc. New York, NY; ELOXATIN™, oxaliplatina, Sanofi-Synthelabo Inc. NY, NY), anti-hipertensores (e.g. INDERAL®, cloridrato de propranolol LA, Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA; DIBENZYLINE®, cloridrato de fenoxybenzamina, WellSpring, Neptune, NJ; DIOVAN HCT®, valsartan e hidroclorotiazida, Novartis, Parsippany, NJ), antipsicóticos (e.g. HALDOL®, haloperidol, Ortho-McNeil, Raritan, NJ; CLOZARIL®, clozapina, Novartis, Parsippany, NJ), agentes gastrintestinais (e.g. LOTRONEX®, cloridrato de alosetron, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA; Gas-X Extra Strength Chewable Tablets®, simeticone, Novartis Consumer Products, Parsippany, NJ;

ANZEMET®, mesilato de dolasetron, Aventis, Bridgewater, NJ; ASACOL®, mesalamina, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Mason, OH) ou outros agentes, a lista aqui apresentada não pretendendo incluir a totalidade das classes de fármacos ou agentes específicos possíveis.

Para facilidade de administração, a(s) formulação terapêutica pode também ser formulada como géis. Uma composição de gel típica inclui pelo menos um laxante osmótico acima mencionado, tal como PEG, e uma fibra dissolvida numa mistura aquosa. Um agente gelificante, tal como hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose (AQUALON CO., Hopewell, Virginia) é depois adicionado à mistura com agitação. De acordo com pelo menos algumas concretizações, a concentração do agente gelificante está na gama de 0,1% a cerca de 4,0% em peso da composição total.

Em alternativa, a(s) formulação terapêutica pode ser formulada como um pó seco. O pó seco é dissolvido em água ou outro líquido antes de ser administrado a um paciente. No caso da mistura de pó seco, a formulação contém entre cerca de 1% e cerca de 99% de laxante osmótico e entre cerca de 1% e cerca de 99% de fibra. A proporção em peso de laxante osmótico para fibra está preferivelmente na gama de cerca de 3:1 a cerca de 1:2. O pó seco pode ser prensado em comprimidos ou processado em produtos alimentares tais como compotas ou produtos de padaria para administração oral a pacientes.

O agente osmótico e a fibra podem ser pré-misturados em qualquer proporção terapeuticamente desejável e vendidos a pacientes, ou a formulação pode ser preparada por um paciente ou prestador de cuidados imediatamente antes da sua administração. A solução pode ser administrada oralmente ou através de uma sonda nasogástrica.

O período de tratamento necessário para proporcionar alívio duradouro dos sintomas de SCI varia entre indivíduos. Por exemplo, toma-se por dia uma dose da formulação de laxante osmótico/fibra. Se necessário, podem ser tomadas duas ou mais doses para obter alívio. Alguns pacientes podem obter alívio em apenas um a três dias, enquanto para outros pode ser requerido um curso de tratamento mais longo, e.g., até cerca de 12 semanas. Continua-se o curso de tratamento até cessarem os espasmos do cólon que são característicos da SCI.

Após utilização das formulações do presente invento num curso de tratamento de até cerca de 12 semanas, os pacientes demonstraram alívio substancial da dor, obstipação e diarreia que são sintomas comuns de SCI. Aumentando a quantidade de água retida nas fezes, mantendo a forma das fezes e relaxando o intestino mantendo este moderadamente distendido durante um período de tempo suficiente, a formulação e método aqui revelados não apenas controlam a SCI mas, frequentemente, eliminam espasmos recorrentes. Embora sem pretender estar ligado a uma qualquer teoria particular, pensa-se que o efeito osmótico do laxante de PEG e da fibra mantém as fezes moles e em movimento, e forma também um gel que actua para conter a água em excesso. Isto pode distender ligeiramente o intestino, reduzindo os espasmos.

Os exemplos não limitantes seguintes ilustram adicionalmente certas concretizações do presente invento:

#### Exemplo 1: Formulações terapêuticas

##### Formulação 1

Misturam-se 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e cerca de 24 gramas de fibra Metamucil® em 300 ml de água e agita-se.

##### Formulação 2

Misturam-se 20 gramas de Macrogol® 4000, um PEG possuindo um peso molecular médio de cerca de 4000 (BASF, Toronto, Canada) com aproximadamente 24 gramas de fibra Metamucil® (Proctor & Gamble, Cincinnati, OH) em cerca de 300 ml de uma solução de electrólito incluindo aproximadamente 125 mEq/l de  $\text{Na}^+$ , 10 mEq/l de  $\text{K}^+$ , 35 mEq/l de  $\text{Cl}^-$ , 20 mEq/l de  $\text{HCO}_3^-$  e 80 mEq/l de  $\text{SO}_4^{2-}$ , e agita-se à temperatura ambiente. Exemplos de electrólitos podem ser obtidos na Morton Salt, Mallinckrodt de St. Louis MO, Spectrum Quality Products of New Brunswick NJ, ou outros fornecedores de produtos químicos de grau alimentar/farmacêutico.

##### Formulação 3

Misturam-se 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e

aproximadamente 20 gramas de fibra de goma de guar parcialmente hidrolisada (Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ) em 300 ml de água e agita-se à temperatura ambiente.

#### Formulação 4

Misturam-se 20 gramas de Macrogol® 4000 (BASF, Toronto, Canada) com aproximadamente 20 gramas de fibra de goma de guar parcialmente hidrolisada (Benefiber®, Novartis Consumer Health, Parsippany, NJ) em cerca de 300 ml de uma solução de electrólito incluindo aproximadamente 125 mEq/l de  $\text{Na}^+$ , 10 mEq/l de  $\text{K}^+$ , 35 mEq/l de  $\text{Cl}^-$ , 20 mEq/l de  $\text{HCO}_3^-$  e 80 mEq/l de  $\text{SO}_4^{2-}$ , e agita-se à temperatura ambiente.

#### Formulação 5

Misturam-se cerca de 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e aproximadamente 20 gramas de celulose (marca comercial UniFiber®, Niche Pharmaceuticals, Roanoke TX) em 300 ml de sumo e agita-se à temperatura ambiente.

#### Formulação 6

Misturam-se 20 gramas de fosfato de sódio (Fleet's PhosPho-Soda, Lynchburg, Virginia) com aproximadamente 24 gramas de fibra Metamucil® em cerca de 300 ml de uma solução à temperatura ambiente.

#### Formulação 7

Misturam-se 5 gramas de lactulose (Dulcolax®, Boehringer Ingelheim Consumer Healthcare, Ridgefield, CT) e aproximadamente 20 gramas de celulose em 300 ml de leite e água gelada e mistura-se num misturador.

#### Exemplo 2: Casos de estudo

##### Caso de estudo 1

Uma mulher de 27 anos de idade reportava 18 meses de dor abdominal crónica. Avaliações clínicas mostraram que ela satisfaz os critérios Roma II para SCI e tinha hábitos de

defecação com predominância de obstipação. Uma histerectomia dois meses antes exacerbou os seus sintomas. A paciente foi instruída para tomar cerca de 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e aproximadamente 24 gramas de fibra Metamucil®, uma vez ao dia. A paciente reportou melhoria clínica significativa com um número aumentado de defecações após 4 dias, menos esforço durante a defecação, menos fezes duras ou grumosas, e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação foram melhorados. Os sintomas da paciente não recorreram.

#### Caso de estudo 2

Uma mulher de 60 anos de idade com obstipação persistente e dor abdominal satisfazia os critérios Roma II para SCI com predominância de obstipação. A paciente tinha tentado vários regimes de tratamento sem sucesso, incluindo laxantes expansores, laxantes, óleo mineral e cisapride. O tratamento com uma dose de MiraLax® isolado (51 gramas em 500 ml) resultou nalguma melhoria com mais defecações. A paciente foi colocada com uma dose uma vez ao dia de cerca de 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e aproximadamente 24 gramas de fibra Metamucil®. A paciente reportou melhoria clínica significativa com mais fezes em 3-4 dias, menos esforço durante a defecação, menos fezes duras ou grumosas, e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação foram melhorados. A paciente reportou que estava sem sintomas após tomar a formulação durante 8 semanas.

#### Caso de estudo 3

Uma mulher de 30 anos de idade reportava 18 meses de dor abdominal crônica. Avaliações clínicas mostraram que ela satisfaz os critérios Roma II para SCI e tinha hábitos de defecação com predominância de diarreia. A paciente começou com cerca de 17 gramas de PEG 3350 (marca comercial MiraLax®, Braintree Laboratories, Braintree, MA) e aproximadamente 24 gramas de fibra Metamucil®, uma vez ao dia e reportou melhoria clínica significativa em sintomas tais como mais de três defecações por dias, fezes soltas (moles) ou aquosas, urgência, e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação foram melhorados em 7 dias. Os sintomas da paciente não recorreram.

Caso de estudo 4

A um paciente apresentando SCI com predominância de obstipação é administrada qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 uma vez ao dia durante até 12 semanas. Sintomas como menos de três defecações por semana, esforço excessivo durante a defecação, fezes duras ou grumosas e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Caso de estudo 5

A um paciente apresentando SCI com predominância de diarreia é administrada qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 uma vez ao dia durante até 12 semanas. Sintomas como mais de três defecações por dia, fezes soltas (moles) ou aquosas, urgência (pressa em ter uma defecação), e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Caso de estudo 6

Um paciente apresentando-se com alternância de sintomas de SCI com predominância de obstipação e sintomas de SCI com predominância de diarreia é administrado com qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 uma vez ao dia durante até 12 semanas. Sintomas tais como mais de três defecações por dia, fezes soltas (moles) ou aquosas, urgência (pressa em ter uma defecação), menos de três defecações por semana, esforço excessivo durante a defecação, fezes duras ou grumosas e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Caso de estudo 7

Um paciente apresentando SCI com predominância de obstipação é administrado com qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 pelo menos duas vezes ao dia durante até 12 semanas. Sintomas tais como menos de três defecações por semana, fezes duras ou grumosas, esforço excessivo durante a defecação e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Caso de estudo 8

A um paciente apresentando SCI com predominância de diarreia é administrada qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 pelo menos duas vezes ao dia durante até 12 semanas. Sintomas tais como mais de três defecações por dia, fezes soltas (moles) ou aquosas, urgência (pressa em ter uma defecação), e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Caso de estudo 9

Um paciente apresentando-se com alternância de sintomas de SCI com predominância de obstipação e sintomas de SCI com predominância de diarreia é administrado com qualquer formulação seleccionada das Formulações 1-7 pelo menos duas vezes ao dia durante até 12 semanas. Sintomas tais como mais de três defecações por dia, fezes soltas (moles) ou aquosas, urgência (pressa em ter uma defecação), menos de três defecações por semana, esforço excessivo durante a defecação, fezes duras ou grumosas e plenitude abdominal, inchamento ou dilatação são aliviados ou melhorados.

Lisboa, 2009-03-19

REIVINDICAÇÕES

**1.** Utilização de um laxante osmótico e de uma fibra para a preparação de uma formulação terapêutica para tratamento da síndrome do cólon irritável.

**2.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde o laxante osmótico é seleccionado entre o grupo que consiste em sulfato de magnésio, hidróxido de magnésio, citrato de magnésio, fosfato de sódio, sulfato de sódio, tartarato de sódio e potássio, lactulose, sorbitol, manitol, glicerina e polietilenoglicol.

**3.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde o laxante osmótico é um polietilenoglicol.

**4.** Utilização de acordo com a reivindicação 3, onde o laxante osmótico é um polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio de 2000 D a 10000 D.

**5.** Utilização de acordo com a reivindicação 4, onde o laxante osmótico é um polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio de 3000 D a 4000 D.

**6.** Utilização de acordo com a reivindicação 3, onde o laxante osmótico é polietilenoglicol 3350.

**7.** Utilização de acordo com a reivindicação 3, onde o laxante osmótico é polietilenoglicol 4000.

**8.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a fibra é seleccionada entre o grupo que consiste em fibra de psílio, ispagula, policarbofilo de cálcio, goma de guar, celulose, metilcelulose e suas combinações.

**9.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a fibra é seleccionada entre o grupo que consiste em fibra de psílio e celulose.

**10.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a fibra é fibra de psílio.

**11.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a fibra é celulose.

**12.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a formulação se destina a ser administrada oralmente.

**13.** Utilização de acordo com a reivindicação 12, onde a formulação se destina a ser administrada uma vez ao dia.

**14.** Utilização de acordo com a reivindicação 12, onde a formulação se destina a ser administrada pelo menos duas vezes ao dia.

**15.** Utilização de acordo com a reivindicação 12, onde o laxante osmótico e o conjunto de fibras estão presentes na formulação numa proporção de 3:1 em peso.

**16.** Utilização de acordo com a reivindicação 12, onde o laxante osmótico e a fibra estão presentes na formulação numa proporção de 1:3 em peso.

**17.** Utilização de acordo com a reivindicação 12, onde o laxante osmótico e a fibra estão presentes na formulação numa proporção de 1:1 em peso.

**18.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde o laxante osmótico está presente na formulação numa concentração de 1% a 40% em peso.

**19.** Utilização de acordo com a reivindicação 18, onde o laxante osmótico está presente na formulação numa concentração de 2% a 20% em peso.

**20.** Utilização de acordo com a reivindicação 18, onde o laxante osmótico está presente na formulação numa concentração de 5% a 15% em peso.

**21.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde o agente fibroso está presente na formulação numa concentração de 1% a 40% em peso.

**22.** Utilização de acordo com a reivindicação 21, onde a fibra está presente na formulação numa concentração de 2% a 20% em peso.

**23.** Utilização de acordo com a reivindicação 21, onde a fibra está presente na formulação numa concentração de 5% a 15% em peso.

**24.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a formulação compreende 17 gramas de PEG 3350 e 3 gramas a 6 gramas de psílio.

**25.** Utilização de acordo com a reivindicação 24, onde a formulação se destina a ser administrada uma vez ao dia durante até cerca de 12 semanas.

**26.** Utilização de acordo com a reivindicação 1, onde a formulação compreende 17 gramas de PEG 3350 e 15 gramas a 24 gramas de celulose.

**27.** Utilização de acordo com a reivindicação 26, onde a formulação se destina a ser administrada uma vez ao dia durante até cerca de 12 semanas.

Lisboa, 2009-03-19