

(11) Número de Publicação: **PT 1567193 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 47/10** (2007.10) **A61K 47/22** (2007.10)

**A61K 47/02** (2007.10) **A61K 31/765** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.10.24**

(30) Prioridade(s): **2002.10.25 GB 0224909**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.13**  
**197/2008**

(73) Titular(es):

**NORGINE EUROPE BV**

**HOGHEILWEG 7 1101 CA AMSTERDAM ZUID-  
OOST**

**NL**

(72) Inventor(es):

**NORMAN BARRAS**

**IAN DAVID COX**

**GB**

**GB**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA  
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES PARA LIMPEZA DO CÓLON**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Composições para limpeza do cólon"**

Composição que compreende, por litro de solução aquosa, de 30 a 350 g de polietilenoglicol, de 3 a 20 g de um componente de ácido ascórbico seleccionado a partir do grupo constituído por ácido ascórbico, um sal de ácido ascórbico ou uma sua mistura, um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, de preferência 1 a 15 g e, opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio e hidrogenocarbonato de sódio, e compreendendo também, de preferência, aromatizantes, que é eficaz para limpar o intestino na preparação para uma endoscopia, especialmente colonoscopia. É mais segura do que composições de limpeza de intestinos à base de fosfato de sódio, convencionais e, por conseguinte, pode ser utilizada em doentes que estariam em risco com composições à base de fosfato de sódio e é melhor tolerada do que as composições à base de PEG, convencionais, conduzindo a melhor adesão do doente e possibilitando a utilização eficaz por doentes em ambulatório.

## DESCRIÇÃO

### **"Composições para limpeza do cólon"**

O presente invento refere-se a soluções de lavagem ortostática, evacuante do cólon ou composições de limpeza de cólon, também conhecidas como composições de lavagem para limpeza do tracto gastrointestinal, e métodos de utilização de tais composições.

#### Antecedentes gerais

A limpeza do cólon é importante antes de numerosos procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos, por exemplo, antes da colonoscopia, exame com enema de bário ou cirurgia do cólon. É também útil para prevenção da infecção antes da cirurgia no intestino inferior. A limpeza do cólon é também conhecida como evacuamento do cólon.

É conhecida uma variedade de métodos para limpeza do cólon. A manipulação dietética, laxantes, catárticos e enemas foram tradicionalmente utilizados (Thomas, G. et al., *Gastroenterology*, 1982, 82, 435-437). As soluções de fosfato de sódio (Clarkston, W.K. et al., *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996, 43, 43-48) e soluções de citrato de magnésio/pico-sulfato de sódio (Regev, A. et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 1478-1482) têm também sido utilizadas.

Estes métodos sofrem de vários inconvenientes. A manipulação dietética e os laxantes são consumidores de tempo; os enemas são desagradáveis para o doente; e podem ocorrer perdas de sal e água perigosas com catárticos, enemas e com soluções de fosfato de sódio.

As soluções de fosfato de sódio, tal como aquelas disponíveis a partir de C.B. Fleet Company Inc. (4615 Murray Place, PO Box 11349, Lynchburg, Virginia 24506, EUA) sob a marca comercial Phospho-soda® são soluções hiperosmóticas que aumentam a retenção de água no intestino promovendo assim o movimento do intestino. A Phospho-soda compreende, por porção de 5 ml, 2,4 g de fosfato de sódio monobásico mono-hidratado com 0,9 g de fosfato de sódio dibásico heta-hidratado numa

solução aquosa tamponada. São tipicamente tomados, por um doente adulto, 20 a 45 ml seguidos por uma grande quantidade de água. Se a água não for tomada, podem resultar níveis séricos elevados de sódio e fosfato, que conduzem a problemas renais graves. O risco destes efeitos secundários torna necessário haver supervisão médica directa durante a administração de Phospho-soda.

Uma outra abordagem para limpeza do cólon é a lavagem intestinal ortostática, na qual um grande volume de uma solução de electrólitos é ingerido, quer bebendo quer por infusão através de um tubo nasogástrico. Tais soluções de lavagem são também bem conhecidas como soluções de lavagem dos intestinos. O consumo da solução resulta numa diarreia induzida pelo volume, limpando assim o cólon. O método é geralmente mais rápido do que as abordagens tradicionais. O principal componente das primeiras soluções de lavagem foi o cloreto de sódio. No entanto, como uma percentagem significativa de tais soluções de lavagem à base de solução salina é absorvida para a corrente sanguínea, no intestino do doente, tal resulta num aumento rápido no volume intravascular, o que tem causado complicações graves nalguns doentes.

Em 1980, Davis e colegas descreveram o desenvolvimento de uma solução de lavagem, que eles descreveram como estando associada a absorção ou secreção mínima de água e electrólitos (Davis G.R. *et al.*, *Gastroenterology*, 1980, 78, 991-995). A solução incluía sulfato de sódio e polietilenoglicol. Os iões de sulfato são fracamente absorvidos no intestino. Como resultado, a absorção de sódio é marcadamente reduzida quando o sulfato, mais do que cloreto ou bicarbonato, é o contra-anião predominante numa solução de lavagem do intestino. Adicionalmente ao sulfato de sódio (40,0 mM, 5,68 g/l), a solução descrita por Davis *et al.* compreende cloreto de sódio (25 mM, 1,463 g/l), cloreto de potássio (10 mM, 0,745 g/l), bicarbonato de sódio (20 mM, 1,680 g/l), polietilenoglicol (PEG 4000 "carbodawax", 64 g/l) e água. A solução foi administrada numa quantidade de 4 litros. A solução mostrou ser eficaz na limpeza do tracto gastrointestinal e tem sido comercializada sob a marca comercial GoLYTELY® (Braintree Laboratories Inc., Braintree,

Massachusetts, E.U.A.). A composição comercialmente disponível GoLYTELY, também conhecida como Klean Prep®, disponível a partir de Agosto de 1996 e à data do requerimento, ver, por exemplo entrada no Rote Liste 35-075 de 1997, é fornecida na forma de pó seco compreendendo sulfato de sódio (40,0 mM, 5,685 g/l), cloreto de sódio (25 mM, 1,464 g/l), cloreto de potássio (10 mM, 0,743 g/l), bicarbonato de sódio (20 mM, 1,685 g/l) e polietilenoglicol PEG 3350 (59 g/l) para a preparação de 4 litros. GoLYTELY é também fornecido em solução aquosa.

A solução GoLYTELY, embora eficaz, tem um sabor muito salgado, o que afecta adversamente a adesão do doente. Tipicamente, a composição é apresentada como quatro ou mais litros de solução aquosa, sendo importante que todo o volume prescrito seja consumido. O consumo de tais volumes grandes de fluídos pode também afectar adversamente a adesão.

Fordtran et al. (WO 87/00754) desenvolveram subsequentemente uma solução de sulfato de sódio reduzida (RSS) não compreendendo sulfato de sódio mas tendo alternativamente uma concentração relativamente elevada de polietilenoglicol (75 a 300 g/l). A solução preferida descrita em WO 87/00754 compreende PEG 3350 (120 g/l), bicarbonato de sódio (1,68 g/l), cloreto de potássio (0,74 g/l) e cloreto de sódio (1,46 g/l) sendo também administrada numa quantidade de 4 litros. Uma solução muito similar à solução preferida de WO 87/00754 é comercializada por Braintree Laboratories Inc. (Braintree, Massachusetts, E.U.A.) sob a marca NuLYTELY® (inicialmente também sob a marca GoLYTELY-RSS). A composição de NuLYTELY compreende PEG 3350 (105 g/l), bicarbonato de sódio (1,43 g/l), cloreto de potássio (0,37 g/l) e cloreto de sódio (2,80 g/l) e é fornecida na forma de pó seco para a preparação de 4 litros.

Embora sendo eficaz na limpeza do cólon, na clínica, as duas soluções GoLYTELY e NuLYTELY devem ser ingeridas em grandes quantidades, tipicamente quatro litros. A ingestão de tais volumes de solução de lavagem do intestino é geralmente fisicamente desagradável ou mesmo impossível para muitos doentes, pode resultar em vômito seco e é consumidora de tempo. Apesar da ausência de sulfato de sódio em NuLYTELY,

quer NuLYTELY quer GoLYTELY têm um sabor salgado desagradável. O sabor desagradável exacerba o problema de adesão do doente, particularmente quando o doente não está sob supervisão médica.

Em WO 89/05659 (Borody) é descrita uma solução de lavagem ortostática compreendendo polietilenoglicol, electrólitos e de 0,25 a 50 g/l de ácido ascórbico (vitamina C) ou de um seu sal. A presença de ácido ascórbico ou de um seu sal é referida reduzir o volume requerido de solução para 3 litros ou menos. Embora possam ser absorvidos no intestino cerca de 3 g de ácido ascórbico (Hornig, D. et al., *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 1980, 50, 309) qualquer ácido ascórbico adicional está descrito em WO 89/05659 contribuir para a diarreia e inibir a produção de gás bacteriano e reprodução de bactérias. O ácido ascórbico é também referido facilitar a ingestão da solução de lavagem porque o seu sabor ácido agradável mascara o sabor nauseante usual da solução salgada de polietilenoglicol.

As soluções descritas por Borody compreendem polietilenoglicol (de preferência PEG 3350 ou PEG 4000) numa concentração de 30-60 g/litro juntamente com electrólitos inorgânicos (cloreto de sódio, cloreto de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e sulfato de sódio). Em qualquer solução dada, a quantidade de PEG é descrita como sendo ajustada de modo a que a osmolaridade da solução seja de, aproximadamente, 289 mOsmol/l ( $289 \text{ mol m}^{-3}$ ) (i.e., isotónica). A osmolaridade de uma solução pode ser medida utilizando técnicas laboratoriais convencionais. É também possível calcular a osmolaridade a partir de um conhecimento dos componentes de uma solução. Detalhes de cálculos de osmolaridade são aqui dados abaixo.

Uma formulação como descrito por Borody tem estado disponível no mercado na Austrália desde há mais de 10 anos sob a marca comercial GLYCOPREP C (Pharmatel). A composição seca GLYCOPREP C compreende PEG 3350 (53 g/l), cloreto de sódio (2,63 g/l), cloreto de potássio (0,743 g/l), sulfato de sódio (5,6 g/l), ácido ascórbico (6 g/l), aspartame (0,360 g/l), ácido cítrico (0,900 g/l) e aroma de limão (0,090 g/l). São geralmente administrados 3 litros da solução.

Embora a adição de ácido ascórbico tenha em vista proporcionar uma preparação de intestino melhorada, aquela preparação deve ser ingerida em quantidades de aproximadamente 3 litros. A ingestão de tais volumes de solução de lavagem de intestino é ainda geralmente fisicamente desagradável ou, para alguns doentes, mesmo impossível, podendo resultar em vômito seco e sendo consumidora de tempo. Por conseguinte permanece a necessidade de soluções de lavagem com um sabor mais agradável que sejam eficazes num volume mais pequeno.

A desobstrução do cólon é importante antes de numerosos procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico, incluindo colonoscopia, exame com enema de bário, sigmoidoscopia e cirurgia do cólon. É desejável que a desobstrução do cólon possa ser realizada pelo(a) próprio(a) doente sem supervisão médica, em casa previamente a comparecer no hospital ou clínica onde deverá ocorrer o procedimento cirúrgico ou de diagnóstico. É importante que a adesão do doente seja boa sem supervisão médica se for alcançada uma desobstrução satisfatória do cólon.

As composições da arte anterior estão resumidas na Tabela 1. Nesta tabela, as quantidades indicadas são as quantidades presentes por litro de solução aquosa. A osmolaridade calculada das soluções (em mOsmol/l ou mol m<sup>-3</sup>) é também dada na tabela juntamente com a dose recomendada (em litros).

Tabela 1. Composição dos tratamentos de limpeza de cólon da arte anterior

Formulação	PEG g	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> g	NaHCO <sub>3</sub> g	NaCl g	KCl g	Vit C g	Osm	Vol l
GoLYTELY	60	5,7	1,93	1,46	0,75	–	255	4
NuLYTELY	105	–	1,43	2,8	0,37	–	176	4
Glycoprep C	53	5,6	–	2,63	0,74	6,0	291	3

### Descrição do invento

Verificou-se agora, surpreendentemente, que uma solução de limpeza compreendendo um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, ácido ascórbico e/ou um ou mais de

seus sais, uma concentração relativamente elevada de PEG e, opcionalmente, mais electrólitos, tem uma acção de limpeza que é eficaz quando administrada num volume pequeno, sendo de sabor agradável. A solução de limpeza compreendendo uma composição do invento alcança uma limpeza satisfatória do cólon quando utilizada numa quantidade de aproximadamente 2 litros. As soluções de limpeza convencionais devem ser utilizadas numa quantidade de, pelo menos, 3 a 4 litros.

O PEG tem sido conhecido por contribuir para o efeito produtor de diarreia de soluções contendo PEG por promoção da má absorção de electrólitos. No entanto, foi agora descoberto, surpreendentemente, que uma solução de limpeza que compreenda um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, ácido ascórbico e/ou um ou mais de seus sais, uma concentração relativamente elevada de PEG e, opcionalmente, mais electrólitos, tem uma acção de limpeza ou purgante poderosa. Por conseguinte, descobriu-se que são necessários menores volumes de solução continuando, ainda, a solução com sabor agradável. A solução de limpeza alcança uma limpeza de cólon satisfatória para, por exemplo, colonoscopia, quando utilizada numa quantidade de aproximadamente 2 litros.

O invento proporciona uma composição seca para mistura com água, em que a composição seca compreende, por litro de solução aquosa a ser preparada, os seguintes componentes:

- a) 80 a 350g de um polietilenoglicol;
- b) 3 a 20g de ácido ascórbico, um ou mais sais de ácido ascórbico ou uma mistura de ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico ("o componente ascorbato");
- c) 1 a 15g de um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou uma mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos; e
- d) opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio e hidrogenocarbonato de sódio

sendo os componentes da composição seleccionados de modo a que a solução aquosa tenha uma osmolaridade no intervalo de 300 a 700 mOsmol/l (300 a 700 mol m<sup>-3</sup>).



O invento proporciona também uma solução de limpeza compreendendo uma solução aquosa da composição seca do invento, tendo os componentes as concentrações acima referidas, tendo a composição uma osmolaridade no intervalo acima definido e sendo o volume da composição de 0,5 l a 5 l.

As soluções do invento não são isotónicas, i.e. não têm a mesma pressão osmótica que o sangue na vasculatura do intestino. No entanto, as soluções são aproximadamente iso-osmolares, isto é, a solução excretada pelo doente tem substancialmente o mesmo conteúdo em iões do que a solução ingerida. Consequentemente, não há alteração efectiva substancial nos níveis de iões no sangue do doente.

A osmolaridade de uma solução é o número de partículas não-permeáveis dissolvidas numa solução. Para uma substância que permanece completamente associada como uma unidade em solução (por exemplo, uma molécula orgânica neutra) a osmolaridade e a molaridade de uma solução são essencialmente a mesma. Para uma substância que se dissocia quando dissolve (por exemplo, um sal iónico), a osmolaridade é o número de moles de espécies dissolvidas individuais em solução após dissolução.

A osmolaridade de uma solução pode ser medida utilizando técnicas laboratoriais padrão. Ela pode ser calculada a partir do conhecimento dos componentes de uma solução. Como exemplo, a osmolaridade da solução GoLytely pode ser calculada como se segue:

PEG: 60g, PM=3350, uma espécie por mole em solução:

$$\text{Contribuição} = 60/3350 \times 1 = 18,0 \text{ mOsmol/l } (18,0 \text{ mol m}^{-3})$$

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 5,7g, PM=142, três espécies por mole em solução:

$$\text{Contribuição} = 5,7/142 \times 3 = 120,4 \text{ mOsmol/l } (120,4 \text{ mol m}^{-3})$$

NaHCO<sub>3</sub>: 1,93g, PM=84, duas espécies por mole em solução:

$$\text{Contribuição} = 1,93/84 \times 2 = 46,0 \text{ mOsmol/l } (46,0 \text{ mol m}^{-3})$$

NaCl: 1,46g, PM=58,5, duas espécies por mole em solução:

$$\text{Contribuição} = 1,46/58,5 \times 2 = 50,0 \text{ mOsmol/l } (50,0 \text{ mol m}^{-3})$$

KCl: 0,75g, PM=74,5, duas espécies por mole em solução:

$$\text{Contribuição} = 0,75/74,5 \times 2 = 20,1 \text{ mOsmol/l } (20,1 \text{ mol m}^{-3})$$

$$\text{Osmolaridade Total} = 255 \text{ mOsmol/l } (255 \text{ mol m}^{-3})$$

Nalguns casos, a osmolaridade calculada não corresponde à osmolaridade medida. Há uma variedade de razões possíveis para tal, a maioria ligada ao facto do número de espécies dissolvidas livres em solução poder não ser exactamente a assumida a partir do comportamento ideal. Por exemplo, se estiverem presentes vários componentes, estes podem agregar e conduzir a um número de espécies dissolvidas independentes inferior ao calculado. Como exemplo adicional, na dependência do pH da solução, os ácidos e bases orgânicos podem ser incompletamente dissociados ou associados.

Foi previamente descrita uma solução de limpeza compreendendo PEG numa concentração de aproximadamente 100g/l (NuLYTELY). Tem sido geralmente assumido que as soluções de limpeza devem ser isotónicas, i.e. ter a mesma osmolaridade que o fluído vascular no intestino. A concentração elevada de PEG foi assim acompanhada por uma baixa concentração de sais electrólitos de modo que a solução de limpeza fosse isotónica. Por exemplo, o sulfato de sódio é omitido da solução NuLYTELY. Verificou-se agora, surpreendentemente, que não é necessário para a solução de limpeza ser isotónica e, adicionalmente, que uma solução hipertónica compreendendo PEG, um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou uma mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, electrólitos e ácido ascórbico e/ou um ou mais de seus sais é uma solução de limpeza que é mais eficaz do que as soluções isotónicas da arte anterior.

Em voluntários saudáveis, a um volume administrado de 2 litros, uma solução de limpeza hipertónica do presente invento mostrou causar um aumento de 50% no peso e volume das fezes excretadas quando comparada com uma solução isotónica que carece de sulfato de sódio e ácido ascórbico mas que tem de outro modo a mesma composição, isto é, as mesmas concentrações de PEG, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. Não foram observados quaisquer efeitos secundários adversos. A solução de limpeza hipertónica do invento mostrou também ser mais eficaz àquele volume administrado do que as composições da arte anterior que são isotónicas e compreender uma concentração menor de sulfato de sódio.

A osmolaridade de uma solução de limpeza do presente invento é, de preferência, de 330 mOsmol/l ( $330 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou superior, mais preferivelmente, 350 mOsmol/l ( $350 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou superior, ainda mais preferivelmente, 400 mOsmol/l ( $400 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou superior, por exemplo, 460 mOsmol/l ( $460 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou superior. A osmolaridade da solução de limpeza do presente invento é, de preferência, de 600 mOsmol/l ( $600 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou inferior, mais preferivelmente, 550 mOsmol/l ( $550 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou inferior, ainda mais preferivelmente, 500 mOsmol/l ( $500 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou inferior, por exemplo, 470 mOsmol/l ( $470 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou inferior. Por exemplo, a osmolaridade pode estar num intervalo em que o limite inferior é seleccionado a partir de qualquer um de 330, 350, 400 e 460 mOsmol/l ( $\text{mol m}^{-3}$ ) e o limite superior é seleccionado, independentemente, a partir de qualquer um de 600, 550, 500 e 470 mOsmol/l ( $\text{mol m}^{-3}$ ).

Enquanto que previamente se considerava ser necessário para uma solução de limpeza ser iso-osmolar, tendo sido desenvolvidos esforços para as ajustar a tal, descobriu-se agora, surpreendentemente, que uma elevada osmolaridade não só é segura, como mais eficaz do que as soluções da arte anterior e que os doentes vomitam menos frequentemente com o menor volume de fluído ingerido. Quando o PEG contribui para a osmolaridade, o efeito duplo da concentração elevada de PEG e da osmolaridade aumentada conduzem a solução de limpeza a um passo superior com efeitos secundários reduzidos e, no entanto, com maior segurança. A partir das medições de volume efluente resultante verificou-se que a combinação dos dois efeitos é sinérgica.

O polietilenoglicol (PEG) utilizado numa composição do presente invento tem, de preferência, um peso molecular médio de 2000 ou mais. De preferência, o PEG tem um peso molecular médio de 2500 ou mais. De preferência, o PEG tem um peso molecular médio de 4500 ou menos. Por exemplo, o PEG pode ser PEG 3350 ou PEG 4000. Opcionalmente, o PEG utilizado numa composição do invento pode compreender duas ou mais espécies de PEG diferentes. Uma composição do invento compreende, de preferência, 90 g ou mais de PEG por litro, mais preferivelmente, 100 g ou mais de PEG por litro. De preferência, uma composição do invento compreende 250 g ou menos de PEG por litro, mais preferivelmente, 150 g ou menos

de PEG por litro, ainda mais preferivelmente, 140 g ou menos de PEG por litro, ainda mais preferivelmente, 125 g ou menos de PEG por litro. Por exemplo, uma composição do presente invento pode compreender PEG numa concentração num intervalo no qual o limite inferior seja de 90 ou 100 g por litro e o limite superior seja, independentemente, 350, 250, 150 ou 125 g por litro. Por exemplo, uma composição do invento pode compreender 100 ou 125 g por litro. Ainda mais preferivelmente, uma composição do invento compreende 100 g de PEG por litro.

De preferência, o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos está presente numa composição de limpeza do invento numa quantidade de 2 g ou mais por litro, mais preferivelmente, numa quantidade de 3 g ou mais por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 5 g ou mais por litro. De preferência, o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos está presente nas composições de limpeza do invento numa quantidade de 10 g ou menos por litro, mais preferivelmente, numa quantidade de 9 g ou menos por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 7,5 g ou menos por litro. Por exemplo, o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos pode estar presente numa quantidade num intervalo no qual o limite inferior é seleccionado a partir de qualquer um de 2, 3 e 5 g por litro e o limite superior é seleccionado, independentemente, a partir de qualquer um de 10, 9 e 7,5 g por litro. Por exemplo, o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos está presente numa quantidade de 5 g ou 7,5 g por litro, mais preferivelmente 7,5 g por litro.

O metal alcalino ou o metal alcalino-terroso pode ser, por exemplo, sódio, magnésio ou cálcio. O sódio é geralmente preferido, no entanto, podem ser utilizados o magnésio ou o cálcio.

Uma composição do invento compreende, de preferência, cloreto de sódio. O cloreto de sódio está presente, de

preferência, numa quantidade de 0,5 g ou mais por litro, mais preferivelmente, 1 g ou mais por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 2 g ou mais por litro. O cloreto de sódio está presente, de preferência, numa quantidade de 7 g ou menos por litro, mais preferivelmente, 5 g ou menos por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 4 g ou menos por litro. Por exemplo, o cloreto de sódio pode estar presente numa concentração num intervalo no qual o limite inferior é seleccionado a partir de qualquer um de 0,5, 1 e 2 g por litro e o limite superior é seleccionado, independentemente, a partir de qualquer um de 7, 5 e 4 g por litro.

Uma composição do invento compreende, de preferência, cloreto de potássio. O cloreto de potássio está presente, de preferência, numa quantidade de 0,2 g ou mais por litro, mais preferivelmente, numa quantidade de 0,5 g ou mais por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 0,7 g ou mais por litro. O cloreto de potássio está presente, de preferência, numa quantidade de 4 g ou menos por litro, mais preferivelmente, numa quantidade de 2 g ou menos por litro, ainda mais preferivelmente, numa quantidade de 1,3 g ou menos por litro. Por exemplo, o cloreto de potássio pode estar presente numa concentração num intervalo no qual o limite inferior é seleccionado a partir de qualquer um de 0,2, 0,5 e 0,7 g por litro e o limite superior é seleccionado, independentemente, a partir de qualquer um de 4, 2 e 1,3 g por litro.

Uma composição do invento pode compreender bicarbonato de sódio. Devido à reacção entre o bicarbonato de sódio e os ácidos, os iões bicarbonato são geralmente destruídos, com produção de efervescência acompanhante, como  $\text{CO}_2$ , após adição de água à composição compreendendo ácido ascórbico e um bicarbonato. A mesma reacção pode ocorrer numa composição de pó seco se estiverem presentes pequenas quantidades de humidade, por exemplo, humidade atmosférica. A reacção entre o bicarbonato e o ácido ascórbico na composição de pó seco pode ser evitada se for utilizado ácido ascórbico revestido. A reacção pode também ser evitada por acondicionamento da composição seca em duas unidades separadas, individuais, de modo a que o bicarbonato e o ácido ascórbico não estejam em contacto.

O termo "componente ascorbato" é aqui utilizado para indicar o ácido ascórbico, um ou mais de seus sais ou uma mistura de ácido ascórbico que é utilizada numa composição do presente invento. O componente ascorbato está presente numa composição do invento numa quantidade de 3-20 g por litro de solução. De preferência, o componente ascorbato está presente numa quantidade de 4 g ou mais por litro, mais preferivelmente, numa quantidade de 5 g ou mais por litro. De preferência, o componente ascorbato está presente numa quantidade de 15 g ou menos por litro, mais preferivelmente numa quantidade de 10 g ou menos por litro. Por exemplo, o componente ascorbato pode estar presente numa quantidade num intervalo no qual o limite inferior é de 4 ou 5 g por litro e o limite superior é, independentemente, 15 ou 10 g por litro. Por exemplo, o componente ascorbato está presente numa quantidade de 5 a 10 g por litro, por exemplo, 5 ou 10 g por litro.

Os sais de ácido ascórbico preferidos são sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, por exemplo, ascorbato de sódio, ascorbato de potássio, ascorbato de magnésio e ascorbato de cálcio. Um sal particularmente preferido de ácido ascórbico é ascorbato de sódio. De preferência, o componente ascorbato compreende ácido ascórbico e um ou mais de seus sais. De preferência, o ácido ascórbico e o(s) seu(s) sal(sais) estão presentes numa relação em peso no intervalo de 1:9 a 9:1. Na prática, o ácido ascórbico e seus sais podem ser proporcionados como hidratos. Se se utilizar um hidrato, o peso e/ou relação de pesos aqui mencionados são o peso e/ou relação de pesos de ácido ascórbico ou seu(s) sal(sais) sem água de hidratação. De preferência, o ácido ascórbico e o(s) seu(s) sal(sais) estão presentes numa relação em peso no intervalo de 2:8 a 8:2, mais preferivelmente, 3:7 a 7:3, ainda mais preferivelmente, 4:6 a 6:4, por exemplo, 4,7 a 5,9.

Foi previamente descoberto por outros que o nível plasmático de ião bicarbonato pode cair após utilização de soluções de limpeza à base de solução salina a 0,9% ou manitol a 7,2% que não contêm uma quantidade equilibrada de bicarbonato. Um nível plasmático reduzido pode ter consequências clínicas adversas graves associadas a um pH

sanguíneo reduzido (acidose) e consequente capacidade reduzida para transportar CO<sub>2</sub> para a corrente sanguínea. A acidose pode conduzir a fraqueza, desorientação, coma e, eventualmente, morte. No entanto, descobriu-se agora de acordo com o presente invento que o abaixamento de bicarbonato plasmático é muito reduzido pela utilização de uma composição compreendendo ácido ascórbico e um ou mais de seus sais. A presença de um sal ascorbato contribui para a carga osmótica da solução, ajudando assim a manutenção do nível de bicarbonato. Esta é uma vantagem adicional das composições do presente invento.

As composições do invento são preferivelmente aromatizadas. O aromatizante para utilização nas composições do invento deve, de preferência, mascarar o salgado, ser relativamente doce mas não excessivamente e ser estável na composição. O aromatizante torna as soluções de sabor mais agradável, ajudando assim a adesão do doente. Os aromatizantes preferidos incluem limão, por exemplo, Limão Ungerer (disponível a partir de Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP), morango, por exemplo, Morango Ungerer, toranja, por exemplo pó aromatizante de Toranja Ungerer, groselha negra, por exemplo Groselha Negra Ungerer, ananás, por exemplo pó aromatizante de Ananás IFF (International Flavours and Fragrances) e baunilha/limão e lima, por exemplo, Baunilha IFF e Limão Givaudin Roure e Lima Flav-o-lok. Estes e outros aromatizantes adequados estão disponíveis a partir da International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Inglaterra), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP) ou Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Os aromatizantes mais preferidos são o limão, kiwi, morango e toranja. O aromatizante mais preferido é o limão.

De preferência, as composições do invento compreendem um edulcorante. Os edulcorantes à base de açúcar não são adequados porque a distribuição de açúcares não absorvidos no cólon proporciona um substrato para bactérias. Tais açúcares podem ser metabolizados pelas bactérias para formar gases explosivos tais como hidrogénio e metano. A presença de gases explosivos no cólon pode ser altamente perigosa quando se vai

utilizar aparelhagem eléctrica durante a colonoscopia ou noutros procedimentos. Os edulcorantes preferidos incluem aspartame, acessulfame K e sacarina ou suas combinações. O ácido cítrico pode também estar presente como um intensificador de sabor.

O ácido ascórbico e/ou sal(sais) de ácido ascórbico numa composição seca do presente invento podem ser revestidos. Um revestimento ajuda a manter a estabilidade do ácido ascórbico e/ou do(s) seu(s) sal(sais). Como acima referido, o ácido ascórbico e seus sais são também fracamente estáveis na presença de humidade.

Uma composição seca de acordo com o invento pode estar em pó, grânulos ou numa qualquer outra forma física adequada. Uma composição seca do invento pode ser fornecida na forma de dose unitária, por exemplo, numa saqueta. De preferência, uma composição seca é fornecida em duas ou mais formas de componentes, nas quais o ácido ascórbico e/ou seu(s) sal(sais) são separadamente acondicionados de outros componentes. Por exemplo, um primeiro componente, por exemplo, numa forma de dose unitária, por exemplo, uma saqueta, pode conter polietilenoglicol, sulfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, agentes edulcorantes e aromatizantes, e um segundo componente, por exemplo, uma forma de dose unitária, por exemplo, uma saqueta, contendo ácido ascórbico e ascorbato de sódio.

Uma composição do invento pode ser fornecida como uma solução em água, por exemplo, num ou mais recipientes, cada um contendo, por exemplo, 0,5 ou 1 litro de solução.

O presente invento tem utilidade num método de limpeza do cólon de um mamífero, compreendendo a administração oral ao mamífero de um fluído de limpeza compreendendo, por litro, os seguintes componentes:

- a) 80 a 350 g de um polietilenoglicol;
- b) 3 a 20 g de ácido ascórbico, um ou mais sais de ácido ascórbico ou uma mistura de ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico ("o componente ascorbato");
- c) 1 a 15 g de um sulfato de metal alcalino ou metal



alcalino-terroso ou uma mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos; e

d) opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio e hidrogenocarbonato de sódio

sendo os componentes da composição seleccionados de modo a que o fluído de limpeza tenha uma osmolaridade no intervalo de 300 a 700 mOsmol/l (300 a 700 mol m<sup>-3</sup>), sendo o volume de fluído administrado de 1,5 a 3 litros para um humano adulto e *pro rata* para um outro mamífero diferente de um humano adulto.

A quantidade exacta da solução do invento a ser administrada vai depender do doente a ser tratado. Por exemplo, um volume mais pequeno de solução de limpeza é adequado no tratamento de crianças pequenas e um volume maior de solução de limpeza é adequado em doentes com tempos prolongados de trânsito do cólon.

O método pode ser utilizado para limpeza do cólon antes de se realizar um procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico no cólon, recto ou ânus ou noutro lugar do abdómen. O procedimento de diagnóstico ou cirúrgico pode ser, por exemplo, colonoscopia, exame com enema de bário, sigmoidoscopia ou cirurgia do cólon.

O método pode também ser utilizado no tratamento de infecções gastrointestinais agudas, por exemplo, gastroenterite bacteriana ou viral. O objectivo num tal tratamento é remover as fezes do cólon infectado de modo a que o doente absorva menos toxinas e tenha um menor período de diarreia, toxicidade, anorexia, náuseas ou vómitos. Após desenvolvimento de diarreia, câibras e mal-estar, a utilização do produto purgativo remove do intestino a coluna de flora intestinal infectada, ofensora, melhorando assim a infecção num curto espaço de tempo.

De preferência, o volume total de solução é administrado durante 1 a 4 horas. O período de 1 a 4 horas pode ser contínuo ou descontínuo. Na administração descontínua, uma parte da solução, tipicamente aproximadamente metade, pode

ser administrada na noite antes de ser realizado o procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico, sendo o remanescente da solução administrado no dia do procedimento.

É adicionalmente descrita uma composição seca para mistura com água, em que a composição seca compreende, por litro de solução aquosa a ser preparada, os seguintes componentes:

- 30 a 350 g de um polietilenoglicol
- 3 a 20 g de ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico
- opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos.

O invento proporciona também uma solução da composição seca acima.

Verificou-se, surpreendentemente, que uma solução de limpeza de cólon compreendendo ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico tem menos efeitos secundários do que uma solução de limpeza compreendendo ácido ascórbico sem seus sais. Além disso, uma solução de limpeza de cólon compreendendo ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico mostrou ser ainda mais eficaz na sua acção de limpeza do cólon do que uma solução compreendendo ácido ascórbico e sem seus sais. As soluções de limpeza compreendendo um sal de ácido ascórbico mas sem ácido ascórbico mostraram também ser menos eficazes do que as soluções compreendendo ácido ascórbico e um ou mais de seus sais.

Os níveis plasmáticos de bicarbonato e de outros aniões podem cair durante a utilização de soluções de limpeza compreendendo ácido ascórbico isolado. A presença de um ou mais sais de ácido ascórbico contribui para a carga osmótica da solução, ajudando também a manutenção do nível plasmático de bicarbonato. A queda do nível plasmático de bicarbonato é muito reduzida pela utilização de uma composição compreendendo ácido ascórbico e um ou mais de seus sais.

Pode ser utilizado um qualquer sal de ácido ascórbico adequado. Os sais de ácido ascórbico preferidos são sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, por exemplo, ascorbato de sódio, ascorbato de potássio, ascorbato de magnésio e ascorbato de cálcio. Um sal de ácido ascórbico particularmente preferido é o ascorbato de sódio. De preferência, o sal é ascorbato de sódio.

De preferência, o ácido ascórbico e o(s) seu(s) sal(sais) estão presentes numa relação em peso no intervalo de 1:9 a 9:1. O ácido ascórbico ou seus sais podem ser fornecidos, na prática, como hidratos. Se for utilizado um hidrato, o peso e/ou relação de pesos aqui mencionados são o peso e/ou relação de pesos do ácido ascórbico e do seu sal sem água de hidratação. De preferência, o ácido ascórbico e o seu sal estão presentes numa relação de pesos no intervalo de 2:8 a 8:2, mais preferivelmente 3:7 a 7:3, ainda mais preferivelmente 4:6 a 6:4, por exemplo 4,7:5,9.

De preferência, uma composição do invento compreendendo ácido ascórbico e um ou mais de seus sais compreende adicionalmente um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e sulfato de sódio. De preferência, uma composição do invento compreende sulfato de sódio.

Uma composição do invento como acima descrito pode ser fornecida como uma solução em água ou como uma composição seca para preparação de uma solução. Numa tal formulação seca, o ácido ascórbico e/ou o(s) sal(sais) de ácido ascórbico podem ser revestidos. Um tal revestimento ajuda a manter a estabilidade do ácido ascórbico ou seu(s) sal(sais). O ácido ascórbico e seus sais são também fracamente estáveis na presença de humidade.

Uma composição seca pode ser fornecida numa forma de dose unitária, por exemplo, numa saqueta. Uma composição seca pode ser fornecida em duas ou mais formas de componentes, nas quais o ácido ascórbico e/ou os seus sais são separadamente acondicionados de outros componentes. Por exemplo, uma primeira forma de dose unitária, por exemplo, uma primeira saqueta, pode conter polietilenoglicol, sulfato de sódio,

cloreto de sódio, cloreto de potássio, edulcorante e aromatizante, e uma segunda forma de dose unitária, por exemplo, uma segunda saqueta pode conter ácido ascórbico e ascorbato de sódio.

É adicionalmente descrito um método de limpeza do cólon de um mamífero, compreendendo a administração oral ao mamífero de uma preparação compreendendo, por litro, os seguintes componentes:

- 30 a 350 g de polietilenoglicol
- 3 a 20 g de uma mistura de ácido ascórbico e de um sal de ácido ascórbico
- opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e os sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos,

sendo o volume de composição administrada de 1,5 a 4 litros para um humano adulto e *pro rata* para um outro mamífero diferente de um humano adulto. A quantidade exacta de solução a ser administrada vai depender do doente a ser tratado. Por exemplo, uma dose mais pequena de solução de limpeza é adequada no tratamento de crianças pequenas e uma dose maior de solução de limpeza é adequada em doentes com tempos prolongados de trânsito do cólon.

Um método pode ser utilizado para limpar o cólon antes de realizar um procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico no cólon, recto ou ânus ou noutra parte do abdómen. Um procedimento de diagnóstico ou cirúrgico pode ser, por exemplo, colonoscopia, exame com enema de bário, sigmoidoscopia ou cirurgia do cólon. O método pode também ser utilizado no tratamento de infecções gastrointestinais agudas, por exemplo, gastroenterite bacteriana ou viral.

De preferência, o volume total de fluído é administrado durante 1 a 4 horas. O período de 1 a 4 horas pode ser contínuo ou descontínuo. Num modo de administração, uma porção da solução, tipicamente aproximadamente metade, pode ser administrado na noite antes de ser realizado o procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico, sendo

o remanescente da solução administrado no dia do procedimento.

Uma preparação contendo ácido ascórbico ou sal de ácido ascórbico para utilização num método do invento tem as características preferidas acima descritas no que se refere à correspondente preparação contendo ácido ascórbico e sal de ácido ascórbico do invento.

É adicionalmente descrita a utilização de um PEG para o fabrico de um medicamento para limpeza do cólon de um mamífero de acordo com um regime de administração que compreende os passos consecutivos de

- a) administração de 0,5 a 3,0 litros de uma solução de limpeza de cólon compreendendo um PEG (volume  $V_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_1$  e
- b) administração de 0,3 a 2,0 litros de fluído límpido (volume  $V_{\text{cf}}$ ) durante um período de tempo  $t_2$ .

É adicionalmente descrito um método de limpeza do cólon de um mamífero, que compreende a administração oral ao mamífero em passos consecutivos de:

- a) 0,5 até 3,0 litros de uma solução de limpeza compreendendo PEG (volume  $V_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_1$  e
- b) 0,3 até 2,0 litros de fluído límpido (volume  $V_{\text{cf}}$ ) durante um período de tempo  $t_2$ .

Preferivelmente,  $t_1$  é até 2 horas, mais preferivelmente até 1 hora e 30 minutos, tipicamente aproximadamente uma hora.  $t_1$  é, de preferência, superior a 15 minutos, mais preferivelmente superior a 30 minutos. Similarmente,  $t_2$  é de preferência até 2 horas, mais preferivelmente até 1 hora e 30 minutos, tipicamente aproximadamente uma hora.  $t_2$  é de preferência superior a 15 minutos, mais preferivelmente superior a 30 minutos.

De preferência,  $V_{\text{PEG}}$  é 500 ml ou superior, mais preferivelmente  $V_{\text{PEG}}$  é 800 ml ou superior. De preferência,  $V_{\text{PEG}}$  é 2000 ml ou menos, mais preferivelmente,  $V_{\text{PEG}}$  é 1500 ml ou

menos. Por exemplo,  $V_{PEG}$  é aproximadamente 1000 ml. De preferência,  $V_{cf}$  é 300 ml ou superior, mais preferivelmente, 400 ml ou superior. De preferência,  $V_{cf}$  é 1500 ml ou menos, de preferência, 1000 ml ou menos. Por exemplo,  $V_{cf}$  é aproximadamente 500 ml. Na prática, sob supervisão do médico, o fluído límpido pode ser administrado até a excreção fecal ser límpida e não conter mais qualquer material sólido.

Utilizando o regime do invento, constatou-se surpreendentemente que o peso das fezes recuperadas é aumentado comparativamente a um regime de limpeza normal, no qual apenas se administra a solução de limpeza do cólon. O invento marca o início de uma nova era na qual a utilização de soluções hipertónicas compreendendo PEG, juntamente com electrólitos adicionais significa que os doentes vão ter de beber água adicional para proporcionar o poder de lavagem ortostática. O volume marcadamente reduzido da solução activa que é necessário beber, pode ser seguido por um qualquer fluído que o doente escolha, incluindo água, limonada e outros.

É postulado pelos presentes inventores que a carga osmótica ingerida total é importante na determinação do sucesso da acção de limpeza do cólon. Utilizando o regime do invento, a ingestão da carga osmótica requerida é possível num período de tempo mais curto que torna o início do efeito da limpeza mais rápido.

A utilização de um fluído límpido permite que o progresso da limpeza do cólon, incluindo o ponto final, sejam avaliados por inspecção visual da excreção fecal. Quando a excreção fecal é límpida, não é necessário ingerir mais fluído pelo doente. O fluído límpido pode ser um qualquer fluído que permita a inspecção da excreção do cólon. Tipicamente, o fluído límpido é uma bebida à base de água, incluindo, por exemplo, água, limonada, bebidas com cola, bebidas cordiais, sumos de frutos límpidos e até mesmo bebidas contendo álcool límpido, por exemplo, cerveja. É desejável que o fluído límpido não contenha quantidades substanciais ou essencialmente qualquer fibra dietética, tal como fibra que interfira com a limpeza do cólon de acordo com o presente invento. Por conseguinte, os sumos de fruta, por

exemplo, sumo de laranja e sumo de kiwi e "polpas" devem ser coadas antes de serem consumidos. Os cordiais de frutos límpidos, por exemplo, cordiais de lima, são geralmente adequados. Tendo em vista o desejo de evitar bebidas contendo glucose, de forma a reduzir o risco de formação no intestino de concentrações explosivas de hidrogénio ou metano, são especialmente adequadas bebidas "de dieta" que não contêm ou contêm pouco açúcar, por exemplo, bebidas líquidas para diabéticos, diet Coke (RTM), limonada de dieta, bebidas carbonadas dietéticas ou cordiais dietéticos.

Em geral, quanto maior o volume de solução de limpeza que é administrado, maior a quantidade de fezes que é recolhida. Como mencionado na introdução, em relação à arte anterior, 4 litros de solução de lavagem de cólon são geralmente administrados durante 3 a 4 horas. As soluções de lavagem do cólon têm geralmente um sabor desagradável e muitos doentes têm dificuldade em ingerir a grande quantidade de solução tipicamente necessária. Descobriu-se agora, de acordo com um outro aspecto do presente invento, que a limpeza de cólon altamente eficaz pode ser alcançada por administração em primeiro lugar de uma solução de limpeza, sendo o volume inferior ao volume descrito na arte anterior, seguida por administração de um fluído límpido.

As soluções de limpeza de cólon adequadas para utilização no método incluem, em particular, as soluções de limpeza de cólon do presente invento acima descritas.

A adesão do doente é melhorada porque o volume da solução de limpeza que deve ser ingerido é menor do que nos métodos da arte anterior. Em comparação com a ingestão de uma solução de limpeza de volume ( $V_{PEG} + V_{cf}$ ) mas com a mesma quantidade total de componentes de composição, a eficácia não é surpreendentemente reduzida. A água isolada não é activa como solução de limpeza. É normalmente simplesmente absorvida no intestino.

De preferência, o cólon é limpo antes da realização de um procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico no cólon, recto ou ânus ou noutra parte do abdómen. O procedimento de diagnóstico ou cirúrgico pode ser, por

exemplo, colonoscopia, exame com enema de bário, sigmoidoscopia ou cirurgia do cólon.

Como variante da utilização de dois passos, é descrita a utilização de um PEG para o fabrico de um medicamento para limpar o cólon de um doente de acordo com um regime de administração compreendendo os passos consecutivos de:

- a) administração de 0,5 até 3,0 litros de uma primeira solução de limpeza de cólon contendo PEG (volume  $V_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_1$
- b) administração de 0,3 até 2,0 litros de fluído límpido (volume  $V_{\text{cf}}$ ) durante um período de tempo  $t_2$ , e
- c) administração de 0,5 até 3,0 litros de uma segunda solução de limpeza de cólon contendo PEG (volume  $V2_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_3$ .

É adicionalmente descrito um método para limpeza do cólon de um doente de acordo com um regime de administração que compreende os passos consecutivos de:

- a) administração de 0,5 até 3,0 litros de uma primeira solução de limpeza de cólon contendo PEG (volume  $V_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_1$
- b) administração de 0,3 até 2,0 litros de fluído límpido (volume  $V_{\text{cf}}$ ) durante um período de tempo  $t_2$ , e
- c) administração de 0,5 até 3,0 litros de uma segunda solução de limpeza de cólon contendo PEG (volume  $V2_{\text{PEG}}$ ) durante um período de tempo  $t_3$ .

Descobriu-se que a eficácia e a adesão do doente são adicionalmente aumentadas quando a solução de limpeza de cólon é administrada em duas doses separadas por ingestão de um volume de água, quando comparadas com a administração de uma dose única de volume igual total (i.e.  $V_{\text{PEG}}+V2_{\text{PEG}}$ ).

De preferência,  $V_{\text{PEG}}$  é 500 ml ou superior, mais preferivelmente,  $V_{\text{PEG}}$  é 800 ml ou superior. De preferência,  $V_{\text{PEG}}$  é 2000 ml ou menos, mais preferivelmente,  $V_{\text{PEG}}$  é 1500 ml ou menos. Por exemplo,  $V_{\text{PEG}}$  é aproximadamente 1000 ml. De preferência,  $V2_{\text{PEG}}$  é 500 ml ou superior, mais preferivelmente,  $V2_{\text{PEG}}$  é 800 ml ou superior. De preferência,  $V2_{\text{PEG}}$  é 2000 ml ou



menos, mais preferivelmente,  $V_{2PEG}$  é 1500 ml ou menos. Por exemplo,  $V_{2PEG}$  é aproximadamente 1000 ml. De preferência,  $V_{cf}$  é 300 ml ou superior, mais preferivelmente, 400 ml ou superior. De preferência,  $V_{cf}$  é 1500 ml ou menos, de preferência, 1000 ml ou menos. Por exemplo,  $V_{cf}$  é, aproximadamente, 500 ml.

$t_1$  é, de preferência, 15 minutos ou mais, mais preferivelmente, de 30 minutos ou mais.  $t_1$  é, de preferência, 2 horas ou menos, mais preferivelmente, 1 hora e 30 minutos ou menos. Tipicamente  $t_1$  é aproximadamente uma hora. Similarmente,  $t_2$  é, de preferência, 15 minutos ou mais, mais preferivelmente, 30 minutos ou mais.  $t_2$  é, de preferência, 2 horas ou menos, mais preferivelmente 1 hora e 30 minutos ou menos. Tipicamente,  $t_2$  é aproximadamente uma hora.  $t_3$  é, de preferência, 15 minutos ou mais, mais preferivelmente, 30 minutos ou mais.  $t_3$  é, de preferência, 2 horas ou menos, mais preferivelmente, 1 hora e 30 minutos ou menos. Tipicamente,  $t_3$  é aproximadamente uma hora.

De preferência, a administração da segunda dose de solução de limpeza de cólon é seguida por uma segunda dose de fluido límpido ( $V_{2cf}$ ) durante um período de tempo  $t_4$ . De preferência,  $V_{2cf}$  é 500 ml ou superior, mais preferivelmente, 800 ml ou superior. De preferência,  $V_{2cf}$  é 2000 ml ou menos, de preferência, 1500 ml ou menos. Por exemplo,  $V_{2cf}$  é, aproximadamente, 1000 ml. Na prática, sob supervisão do médico, o fluido límpido pode ser administrado até a excreção fecal ser límpida e não conter mais qualquer material sólido.  $t_4$  é, de preferência, 30 minutos ou mais, mais preferivelmente 1 hora ou mais.  $t_4$  é de preferência, 3 horas ou menos, mais preferivelmente, 2 horas e 30 minutos ou menos. Tipicamente,  $t_4$  é, aproximadamente duas horas.

O volume de fezes produzido é significativamente aumentado pela adição dos passos nos quais o fluido límpido é administrado de acordo com o invento. A aceitabilidade do tratamento pelo doente é muito aumentada. De nove voluntários, oito preferiram a administração da solução de lavagem em duas doses separadas por uma dose de água relativamente à administração da solução de limpeza numa dose maior, única.

As composições de limpeza de cólon, adequadas, para utilização no método do invento incluem, em particular, as composições do invento acima descritas.

Uma composição pode ser fornecida na forma de dois ou mais componentes. Por exemplo, um primeiro componente pode ser uma composição para preparar uma primeira solução de limpeza de cólon contendo PEG, sendo um segundo componente uma composição para preparar uma segunda solução de limpeza de cólon contendo PEG. De preferência, um ou os dois componentes compreende(m) ácido ascórbico e/ou um seu sal. Os dois componentes estão, de preferência, na forma de dose unitária, por exemplo, compreendendo a composição numa saqueta ou noutro recipiente adequado. Numa tal combinação, o ácido ascórbico e/ou seus sais são acondicionados, de preferência, separadamente de outros componentes. Por exemplo, uma primeira saqueta pode conter polietilenoglicol, sulfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, edulcorante e aromatizante e uma segunda saqueta pode conter ácido ascórbico e ascorbato de sódio, sendo as duas saquetas para preparar a primeira solução de limpeza de cólon. Pode ser fornecida uma terceira saqueta, contendo polietilenoglicol, sulfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, edulcorante e aromatizante e uma quarta saqueta contendo ácido ascórbico e ascorbato de sódio, sendo as duas saquetas para preparar a segunda solução de limpeza de cólon.

Os dois ou mais sistemas de componentes variados para fornecer as composições do invento compreendem geralmente a composição relevante na forma de dose unitária. Uma dose unitária é geralmente uma quantidade de composição seca adequada para preparar um volume definido com água. O volume pode ser um qualquer volume adequado, por exemplo, para utilização num regime de dois passos ou multi-passo como acima descrito, podendo cada dose unitária ser adequada para preparar o volume total de solução para utilização num dos passos de limpeza definidos. Alternativamente, uma dose unitária pode ser adequada para preparar um volume definido, por exemplo, um litro de solução de limpeza.

É conveniente para o paciente proporcionar a composição seca na forma de um estojo, por exemplo, uma caixa, compreendendo a composição e instruções para a sua utilização. A composição está, de preferência, na forma de componente(s) de dose unitária, como acima descrito.

O presente invento proporciona também a utilização de uma solução compreendendo ácido ascórbico e/ou um ou mais de seus sais, um sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, uma concentração relativamente elevada de PEG e, opcionalmente, mais electrólitos para o tratamento de doentes com obstipação, gás intestinal, sintomas recorrentes de câibras ou irritação anorectal. O PEG é consumido numa dose de 200 g ou mais por dia, de preferência, mais de 200 g por dia, de preferência, mais de 300 g por dia, em doses divididas. Ele pode ser fornecido na forma sólida que pode ser dispersa num meio aquoso e administrada de 1 a 4 vezes por dia, de preferência, de 1 a 2 vezes por dia. O número de administrações por dia depende da gravidade da obstipação.

Os ensaios clínicos de Fase III que comparam a eficácia, segurança e aceitação do doente de uma composição do presente invento (NRL994) com uma composição de polietilenoglicol + electrólito (PEG+E) Klean-Prep® (também conhecido por GoLYTELY) e com uma solução de fosfato de sódio (NaP, também conhecido como FLEETS) demonstram uma eficácia igual à das composições de PEG+E e de NaP, ver Exemplo 6.

Por outro lado, a composição do invento foi melhor aceite do que PEG+E, aceitação que está relacionada com o sabor melhorado e menor volume a ser ingerido. Adicionalmente, o NRL994 mostrou ser tão seguro como PEG+E num grupo de doentes que tem factores de risco aumentados (doentes hospitalizados). Além disso, a comparação com NaP indicou um perfil de segurança melhorado para a composição do invento sem alterações ou distúrbios de electrólitos clinicamente significativos. No global, a composição do invento proporciona um procedimento de limpeza dos intestinos eficaz e seguro com adesão do doente equivalente à do NaP. Adicionalmente, a composição do invento evita a necessidade de limitar a sua utilização aos mais novos e a sujeitos mais saudáveis submetidos a uma colonoscopia de rotina, como requerido pelo NaP.

Por conseguinte, uma composição do presente invento pode ser utilizada para tratar populações de doentes para as quais PEG+E ou, especialmente, NaP, podiam ser considerados inadequados ou não seguros; por exemplo, doentes em ambulatório, doentes novos e velhos, e doentes tendo condições clínicas que os podiam tornar inadequados para tratamento, especialmente com NaP.

### Exemplos

Exemplo 1: Comparação da eficácia de soluções de 2 litros de Movicol, Movicol + ácido ascórbico e Movicol + ácido ascórbico + sulfato de sódio

A 6 voluntários saudáveis foi administrada uma dose de 2 litros de cada um de A) Movicol, B) Movicol + ácido ascórbico e C) Movicol + ácido ascórbico + sulfato de sódio e mediu-se o volume de fezes produzido. Movicol é uma marca registada de Norgine Limited e é utilizado em associação com um produto da formulação dada na Tabela 2 abaixo. O ensaio foi realizado como um estudo cruzado duplamente cego com dois períodos de corrida para as formulações A e B. A cada voluntário foi administrada a formulação A e a formulação B, uma vez cada, numa ordem aleatória. Os voluntários e o profissional médico que administrou eram cegos relativamente à formulação que era administrada em primeiro lugar. Adicionou-se um terceiro período de estudo, aberto, para a investigação da formulação C. A composição de Movicol é mostrada na Tabela 2. As composições das três formulações são mostradas na Tabela 3.

Tabela 2: Composição por litro de Movicol

Componente	Quantidade
Macrogol 3350 (PEG)	105 g
Bicarbonato de sódio	1,428 g
Cloreto de sódio	2,805 g
Cloreto de potássio	0,373 g
Aroma de lima e limão *	0,800 g

\* aroma SN292403 Limão/Lima Nat. Trusil J2076 disponível a partir de International Flavours and Fragrances (IFF)

Tabela 3: Composições por litro de formulações A, B e C

Composto	Form. A	Form. B	Form. C
Movicol	1x	1x	1x
Sacarose (placebo de Vit. C)	10 g	0	0
Ácido ascórbico	0	10 g	10 g
Sulfato de sódio	0	0	5,6 g
Osmolaridade:mOsmol/kg	200	228	346

Os valores de Osmolaridade dados na Tabela 3 são valores calculados com base na informação da composição da formulação. Movicol tem uma osmolaridade calculada de 171 mOsmol/l ( $171 \text{ mol m}^{-3}$ ). Nos cálculos, assume-se que o polietilenoglicol não tem quaisquer impurezas iónicas e assume-se que o pH é de modo a que o ácido ascórbico esteja essencial e completamente associado.

A sacarose foi incluída na Formulação A para minimizar as diferenças de sabor entre as formulações. O ácido ascórbico tem um efeito intensificador do aroma nas formulações de preparação de intestino.

A cada voluntário foram administrados 2 litros de cada formulação durante duas horas a uma velocidade de 250 ml por 15 minutos. As fezes foram recolhidas durante oito horas após início do tratamento. A quantidade de fezes produzida é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados das experiências de comparação de formulações

Parâmetro	Form. A	Form. B	Form. C
Peso de fezes/g	1465,2±56,7	1862±140,8	2735±199
Volume de fezes/l	1,4±0,0	1,8±0,1	2,7±0,2
Peso de PEG nas fezes/g	192,6±16,6	197,0±10,9	177,0±6,8

Tabela 5: Significância estatística (p) das experiências de comparação de formulações

Parâmetro	C vs A	C vs B	B vs A
Peso de fezes/g	<0,001	0,002	0,005
Volume de fezes/l	<0,001	0,003	<0,001
Peso de PEG nas fezes/g	0,63	0,45	0,92

Como observado na Tabelas 4 e 5, a adição de 10 g/l de ácido ascórbico a uma formulação Movicol conduz a uma aumento estatisticamente significativo no peso e volume das fezes.

Além disso, a adição de 10 g/l de ácido ascórbico e 5,6 g/l de sulfato de sódio a uma formulação Movicol conduz a um aumento ainda mais estatisticamente significativo no peso e volume das fezes. A preparação C causou a excreção de quase o dobro do peso e volume de fezes da preparação A. Comparando os resultados para a preparação B e preparação C, o peso e volume de fezes é aumentado em aproximadamente 50% (significância estatística  $p=0,002$  para o peso das fezes,  $p=0,003$  para o volume das fezes).

As soluções contendo ácido ascórbico foram razoavelmente bem toleradas. Três voluntários experimentaram náuseas enquanto bebiam a preparação A (sem ácido ascórbico), ao passo que apenas dois voluntários experimentaram náuseas enquanto bebiam a preparação B e apenas dois voluntários experimentaram náuseas enquanto bebiam a preparação C. As soluções B e C foram ambas consideradas de sabor mais agradável do que a solução A. A solução C não foi, surpreendentemente, considerada de sabor menos agradável do que a solução B. Adicionalmente, apesar do facto da solução C ser hipertónica, não se observaram efeitos secundários adversos.

Não se observaram outros efeitos secundários adversos nem efeitos secundários adversos graves. Registou-se um ligeiro aumento (sem significância estatística) nos níveis plasmáticos de potássio e observou-se um aumento efectivo na ascorbémia nos voluntários após ingestão das soluções contendo ácido ascórbico.

Como conclusão, a adição de 10 g/l de ácido ascórbico a uma composição Movicol conduz a um aumento substancial e estatisticamente significativo no peso e volume das fezes. O peso e volume das fezes é, adicionalmente, dramaticamente aumentado de uma forma estatisticamente significativa pela adição de 5,6 g/l de sulfato de sódio à composição de Movicol/ácido ascórbico. A solução compreendendo Movicol, ácido ascórbico e sulfato de sódio foi, por conseguinte, a solução de limpeza mais eficaz, não sendo, surpreendentemente, a eficácia melhorada acompanhada por quaisquer efeitos secundários adversos ou compromissos de sabor.

Ensaio adicionais nos quais as propriedades das composições do presente invento são comparadas com composições que estão actualmente disponíveis mostram também que as composições e métodos do presente invento são aqueles com propriedades surpreendentemente superiores.

Exemplo 2: Comparação das composições do invento

Foi realizado um ensaio para investigar o efeito, na eficácia das soluções de limpeza do invento, da alteração, independente, das quantidades dos componentes PEG, sulfato de sódio e ácido ascórbico. Foram investigadas seis composições. As formulações foram preparadas como soluções aquosas compreendendo as composições A a F. A quantidade de cada componente nas composições A a F por litro de formulação é mostrada na Tabela 6.

Tabela 6: Composições A a F do invento

Ingrediente (g)							
Comp.	PEG 3350	Sulfato de sódio	Ácido Ascórbico	Ascorbato de Sódio	NaCl	KCl	Osmolaridade mOsmol/l ( $\text{molm}^{-3}$ )
A	100	7,5	0,0	0,0	2,691	1,058	308
B	100	7,5	5,0	0,0	2,691	1,058	337
C	100	7,5	5,0	5,0	2,691	1,058	379
D	100	7,5	10,0	0,0	2,691	1,058	365
E	100	5,0	5,0	5,0	2,691	0,819	329
F	125	7,5	5,0	5,0	3,217	1,155	416

Nota: Todas as composições foram aromatizadas com limão. O aroma de limão era Limão Ungerer SDF obtido a partir de RSSL Pharma.

A composição E (contendo 100 g de PEG, 5 g de sulfato de sódio, 5 g de ácido ascórbico, 5 g de ascorbato de sódio, electrólitos e aroma) era a composição de referência para o estudo.

Os voluntários foram informados dos objectivos e procedimentos do estudo tendo sido obtido o consentimento informado. Obteve-se a história médica de cada voluntário e realizou-se um exame físico. Foram recrutados 30 voluntários. A cada voluntário foram aleatoriamente atribuídas duas composições de tratamento diferentes, de modo a que, no total, cada composição foi testada 10 vezes. O teste de cada

composição demorou um dia e os dois testes para cada voluntário foram separados por um período de “washout” de 7 a 15 dias.

Foram recolhidas amostras de urina de cada voluntário ao longo do dia antes do ensaio clínico. Os voluntários foram instruídos para jejuar durante a noite antes do ensaio e, no dia do ensaio, eles chegaram à clínica às 8:00 h. Cada voluntário bebeu 2 litros da composição alocada durante um período de 2 horas (dois copos de 125 ml aproximadamente cada 15 minutos). O volume e peso das fezes foram avaliados desde o início da bebida e durante as 8 horas subsequentes. Geralmente, não se deixou que os voluntários comessem durante o período de teste, mas aos voluntários que se queixaram de sede e/ou pareciam desidratados deixou-se beber água 4 horas após o início do estudo.

O peso, pressão sanguínea e ritmo de pulsação foram medidos antes do tratamento e 8 horas após o início do tratamento ou logo que necessário na opinião do investigador. Colheu-se uma amostra de sangue 4 horas após o início do tratamento para análise dos electrólitos séricos, ureia, creatinina, hematócrito e proteínas totais. Uma segunda amostra de sangue foi congelada para avaliação posterior do ácido ascórbico. A urina foi recolhida entre o início do tratamento e o final do período de teste. Os electrólitos na urina foram também avaliados num volume recolhido durante o dia do ensaio. Uma outra amostra de urina foi congelada para avaliação posterior do ácido ascórbico.

Os voluntários deram uma avaliação do sabor da preparação imediatamente após acabarem de beber a quantidade total da solução.

Em caso de abandono, não adesão ou um acontecimento adverso grave não relacionado com o estudo, os voluntários foram substituídos de modo a serem obtidos 30 conjuntos de dados, úteis. Similarmente, quaisquer voluntários que necessitaram de qualquer medicação durante o ensaio que pudesse influenciar o trânsito intestinal ou interferir com a medicação do estudo foram também substituídos. No total, tiveram de ser substituídos durante o estudo 6 voluntários.



A cada voluntário foi aleatoriamente administrada uma das 6 composições para o primeiro teste e uma das 6 composições diferentes para o segundo teste. Cada voluntário é, assim, o seu próprio controlo, sendo aumentada a força do estudo. Cada composição de PEG tinha uma aparência visual similar e após dissolução em água, o volume e aspecto das composições eram similares. As composições tinham sabores diferentes.

A maioria das fezes foi excretada 4 horas após o início do estudo.

#### Resultados da eficácia das composições do invento

O volume e peso das fezes recolhidas durante o estudo são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Volume e peso total das fezes

	A	B	C	D	E	F
Volume (l)						
Média	1,926	2,249	2,613	2,510	2,195	2,555
D.P.	0,598	0,437	0,538	0,442	0,369	0,755
	0,65-	1,58-	1,80-	1,44-	1,49-	1,17-
Intervalo	2,62	2,84	3,40	3,08	2,60	3,50
Peso (g)						
Média	1992	2306	2684	2533	2283	2638
D.P.	625	437	567	442	381	745
	650-2744	1630-	1830-	1526-	1581-	1280-
Intervalo		2920	3557	3150	2765	3513

O volume médio de fezes alcançou entre 1,9 e 2,6 litros.

Como observado na Tabela 7, o volume médio de fezes para as seis composições alcançou entre 1,9 e 2,6 litros. Considerando os valores médios, as composições D, F e C resultaram num maior volume de fezes do que as composições B e E que por seu lado resultaram num volume maior de fezes do que a composição A. A variabilidade dentro de cada amostra foi maior do que o esperado (desvio padrão médio 443 ml) pelo que, consequentemente, uma comparação global entre as composições não foi estatisticamente significativa ( $p < 0,217$ ). Resultados similares foram observados para o peso das fezes ( $p < 0,318$ ). Quatro voluntários individuais (um em cada um dos tratamentos A, B, C e F) não aderiram estritamente ao

protocolo. No caso da composição B e composição F, ocorreu uma pequena quantidade de vômito durante a ingestão do tratamento para um dos sujeitos e no caso das composições A e C, foi ingerida uma quantidade reduzida da solução de composição (1000 cc e 1500 cc, respectivamente) por um dos sujeitos. Quando os resultados foram analisados excluindo aqueles tratamentos, a interpretação estatística permaneceu inalterada.

O tempo gasto pelos voluntários para ingerir as soluções de tratamento foi registado sendo os resultados mostrados na tabela 8.

Tabela 8: Tempo para ingestão da formulação

	A	B	C	D	E	F
Tempo (min)						
Média±D.P.	112,8±7,5	115,7±15,6	117,8±16,7	116,7±9,3	114,9±11,2	116,5±13,3
Intervalo	100-120	90-140	95-145	100-135	100-130	90-140

Não houve qualquer correlação entre o tempo de ingestão da formulação e o volume de fezes ( $r = -0,125$   $p < 0,340$ ).

Aos voluntários pediu-se para classificarem o sabor das soluções quanto ao sal, ácido e doce, numa escala de 0 a 3, na qual 0 = muito agradável, 1 = não desagradável, 2 = tolerável e 3 = intolerável. Os resultados das respostas de sabor são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Pontos de sabor

	A	B	C	D	E	F
Sal						
Média±D.P.	2,6±0,5	2,6±0,5	2,4±0,5	2,1±0,6	2,1±0,4	2,1±0,4
Intervalo	2-3	2-3	2-3	1-3	1-3	2-3
Ácido						
Média±D.P.	1,4±0,7	2,0±0,5	1,6±0,5	1,9±0,7	1,8±0,4	1,8±0,4
Intervalo	0-2	1-3	1-2	1-3	1-2	1-2
Xaroposo						
Média±D.P.	2,1±0,6	2,1±0,4	2,1±0,6	2,3±0,7	2,1±0	2,1±0,6
Intervalo	1-3	2-3	1-3	1-3	2-2	1-3

Não houve qualquer diferença significativa entre as soluções quando avaliadas quanto ao sal ( $p < 0,459$ ) ou doce ( $p < 0,238$ ). No entanto, a avaliação do sabor ácido das diferentes soluções foi significativamente diferente

( $p < 0,039$ ), sendo a composição A a menos acídica e a composição B a mais acídica. A composição A era esperada ser menos acídica porque não contém qualquer ácido ascórbico.

Em termos de eficácia, não houve diferenças globais estatisticamente significativas entre as composições. Isto foi principalmente devido ao grande grau de variabilidade. No entanto, a adição de 10g de ácido ascórbico (ácido ascórbico ou mistura de ácidos ascórbicos e ascorbato de sódio) deu os melhores resultados. Concluiu-se assim que os tratamentos C e D eram as soluções mais eficazes.

#### Avaliação laboratorial clínica

As fezes foram analisadas quanto ao teor iónico. Os resultados para a composição D são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados do ionograma das fezes para a composição D

	Ionograma (mmol/litro)	Ionograma (mmol)
Na <sup>+</sup>		
N	10	10
Média ± D.P.	109,6	276,6±59,4
Intervalo	97-122	148,3-375,8
K <sup>+</sup>		
N	10	10
Média ± D.P.	14,9±4,7	36,8±12,2
Intervalo	8-25	24,6-64,3
Cl <sup>-</sup>		
N	10	10
Média ± D.P.	26,8±6,8	68,2±25,8
Intervalo	19-42	36,0-129,4

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os ionogramas dos seis tratamentos diferentes.

A % de hematócrito foi medida antes e após tratamento sendo os resultados para a composição D mostrados na Tabela 11.

Tabela 11: % de hematócrito antes e após tratamento para a composição D

	% de hematócrito
Antes	
N	10
Média ± D.P.	42,1±4,4
Intervalo	31,7-46,0
Depois	
N	8
Média ± D.P.	43,3±5,6
Intervalo	29,8-48,3
Diferença	
N	9
Média ± D.P.	1,47±0,52

Comparações múltiplas entre a % de hematócrito para as diferentes composições não revelaram diferenças estatisticamente significativas. Foram obtidos resultados similares para as composições A, B, C, E e F.

As concentrações de sódio, potássio, cloreto e bicarbonato no sangue foram medidas antes e após ingestão das composições. Os resultados são mostrados nas Tabelas 12, 13, 14 e 15.

Tabela 12: Alteração na concentração sanguínea de sódio (mmol/l)

	A	B	C	D	E	F
Antes						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	141,0±1,4	140,4±1,2	140,8±1,6	141,7±2,0	140,7±2,4	140,9±2,5
Intervalo	139-143	139-142	139-143	139-145	137-144	137-145
Depois						
N	10	10	10	10	10	10
Média±D.P.	143,5±2,3	142,5±2,5	143,8±1,2	143,6±2,3	143,7±2,1	145,4±2,2
Intervalo	139-148	137-146	142-146	140-146	140-147	141-148
Diferença						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	2,5±0,79	2,1±0,89	3,22±0,66	1,9±0,59	2,86±1,09	4,5±0,78

Como mostrado na Tabela 12, observou-se uma diferença significativa linha limite entre as composições B e C ( $p=0,053$ ). Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as composições B e F ( $p=0,016$ ) e entre as composições E e F ( $p=0,039$ ). A composição F causou o maior aumento nos níveis sanguíneos de sódio.

Tabela 13: Alteração na concentração sanguínea de potássio (mmol/l)

	A	B	C	D	E	F
Antes						
N	10	10	9	10	9	10
Média ±	4,1±0,4	4,0±0,2	4,0±0,2	4,0±0,3	4,1±0,2	3,9±0,2
D.P.	3,5-4,5	3,7-4,3	3,7-4,5	3,4-4,5	3,7-4,4	3,5-4,2
Intervalo						
Depois						
N	10	10	10	10	10	10
Média ±	4,1±0,4	4,4±0,3	4,5±0,3	4,6±0,2	4,2±0,4	4,3±0,3
D.P.	3,3-4,6	4,0-4,9	4,0-5,0	4,2-4,9	3,5-5,0	3,9-4,8
Intervalo						
Diferença						
N	10	10	9	10	9	10
Média ±	0,08±0,09	0,41±0,11	0,51±0,10	0,61±0,13	0,19±0,14	0,43±0,07
D.P.						

Comparações múltiplas não mostraram diferença significativa entre as composições.

Tabela 14: Alteração na concentração sanguínea de cloreto (mmol/l)

	A	B	C	D	E	F
Antes						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	102,3±1,6	101,4±2,5	102,1±1,4	102,5±2,3	102,3±1,7	103,3±2,6
Intervalo	100-105	98-105	100-104	100-107	100-105	100-107
Depois						
N	10	10	10	10	10	10
Média±D.P.	105,6±1,8	106,2±3,2	106,4±2,4	107,4±2,4	105,7±1,5	108,9±3,3
Intervalo	103-108	102-112	104-112	104-111	104-108	105-114
Diferença						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	3,3±0,80	4,8±0,87	4,44±0,80	4,9±0,41	3,22±0,62	5,6±0,69

Como mostrado na Tabela 14, observou-se uma diferença de significância estatística de linha limite entre as composições A e D ( $p=0,056$ ). Observou-se uma diferença significativa entre as composições A e F ( $p=0,010$ ), as composições B e F ( $p=1,036$ ), as composições D e E ( $p=0,031$ ) e as composições E e F ( $p=0,005$ ). A composição F causou o maior aumento na concentração sanguínea de cloreto.

Tabela 15: Alteração na concentração sanguínea de bicarbonato (mmol/l)

	A	B	C	D	E	F
Antes						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	26,9±3,3	28,2±2,0	28,6±2,1	28,9±2,0	28,4±2,1	26,3±3,2
Intervalo	19-30	25-31	26-32	26-32	25-32	20-31
Depois						
N	10	10	10	10	10	10
Média±D.P.	26,7±3,3	26,1±2,1	26,6±1,9	25,5±1,8	26,1±2,2	25,6±2,5
Intervalo	25-29	24-31	24-30	22-27	22-30	23-31
Diferença						
N	10	10	9	10	9	10
Média±D.P.	-0,2±0,80	-2,1±0,82	-1,78±0,60	-3,4±0,60	-1,89±0,72	-0,7±0,75

Comparações múltiplas mostraram uma diferença significativa entre as composições A e D ( $p=0,010$ ) e entre as composições E e F ( $p=0,035$ ).

Mediu-se a ureia sanguínea, creatinémia e proteinémia. Os resultados para a composição D são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16: Alteração na ureia sanguínea, creatinémia e proteinémia para a composição D

	Ureia (mmol/l)	Creatinémia (mmol/litro)	Proteinémia (g/l)
Antes			
N	10	10	10
Média ± D.P.	4,9±0,9	81,4±11,9	75,3±4,8
Intervalo	3,6-6,3	64-98	69-83
Depois			
N	10	10	10
Média ± D.P.	4,5±1,0	80,9±13,6	78,9±5,8
Intervalo	2,6-5,8	59-98	70-87
Diferença			
N	10	10	10
Média ± D.P.	-0,39±0,21	-0,50±1,66	3,60±1,77

Comparações múltiplas entre as composições não mostraram diferenças significativas. Foram obtidos resultados similares para as composições A, B, C, E e F.

A análise multivariada das diferenças para todos os parâmetros biológicos não mostrou resultados significativos.

A urina foi também analisada quanto ao teor em sódio, potássio e cloreto. Os resultados do grupo de voluntários ao qual se administrou a composição D são mostrados na Tabela 17.

Tabela 17: Alteração no teor em sódio, potássio e cloreto na urina para a composição D

	Teor em sódio (mmol)	Teor em potássio (mmol)	Teor em cloreto (mmol)
Antes			
N	10	10	9
Média ± D.P.	63,6±33,8	38,9±21,3	69,8±34,6
Intervalo	23,5-105,0	7,8-69,0	19,7-112,0
Depois			
N	10	10	10
Média ± D.P.	46,6±47,1	24,8±20,8	53,7±48,4
Intervalo	3,1-161,6	4,9-64,8	6,8-164,8

Observou-se uma ligeira diminuição, não estatisticamente significativa, no nível de sódio, potássio e cloreto na urina. Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com as composições. Foram obtidos resultados similares para as composições A, B, C, E e F.

A ascorbúria foi também medida sendo os resultados mostrados nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 18: Ascorbúria (µmol/litro)

	A	B	C	D	E	F
N	8	8	7	7	4	4
Média	445,3	5266,9	7292,1	8408,6	8046,3	2556,5
D.P.	668,3	4402,9	1781,4	9641,3	2437,7	3690,4
Intervalo	17-1756	158-15141	4913-9463	129-28390	4482-9835	338-8043

Tabela 19: Ascorbúria (µmol)

	A	B	C	D	E	F
N	8	8	7	7	4	4
Média	154,3	1690,1	2631,3	2152,1	2423,6	1141,2
D.P.	223,0	1473,1	1134,9	1856,4	1406,1	1818,1
Intervalo	2,5-527	47-4845	1103-4216	77-5678	448-3740	108-3861

Não houve diferenças significativas entre as composições em termos de µmol/litro ou µmol de ascorbúria (pc 0,303 e pc 0,641, respectivamente). Como esperado, a composição A mostrou o menor nível de ascorbúria porque a solução não continha qualquer ácido ascórbico ou sais de sódio.

Como conclusão, todas as alterações bioquímicas foram sem significância clínica e todas as composições foram clínica e biologicamente bem toleradas.

### Conclusões das experiências dirigidas para composições do invento

Tabela 20: Sumário dos resultados para as composições A a F

Comp	Ingrediente (g)				Osmol.	Volume	Diminuição
	PEG 3350	Sulfato de Sódio	Ácido Ascórbico	Ascorbato de Sódio	mOsmol/l (mol m <sup>-3</sup> )	Médio de Fezes	Média no HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)
A	100	7,5	0,0	0,0	308	1,9	0,2
B	100	7,5	5,0	0,0	337	2,2	2,1
C	100	7,5	5,0	5,0	379	2,6	1,8
D	100	7,5	10,0	0,0	365	2,5	3,4
E	100	5,0	5,0	5,0	329	2,2	1,9
F	125	7,5	5,0	5,0	416	2,6	0,7

Como observado a partir dos dados da Tabela 20, as composições compreendendo 7,5 g de sulfato de sódio (A, B, C, D e F) deram origem a maiores volumes de fezes do que a composição que compreende apenas 5 g de sulfato de sódio (E). Não se observaram diferenças significativas entre soluções equivalentes contendo 100 g de polietilenoglicol (C) e 125 g de polietilenoglicol (F). As composições contendo ácido ascórbico e/ou ascorbato de sódio (B, C, D, E e F) deram origem a maiores volumes de fezes do que a composição sem ácido ascórbico ou ascorbato de sódio (A). As composições contendo 10 g de ácido ascórbico (D) ou 5 g de ácido ascórbico mais 5 g de ascorbato de sódio (C, E e F) deram origem a um maior volume de fezes do que as composições contendo 5 g de ácido ascórbico isolado (B). A preparação contendo 100 g de polietilenoglicol, 7,5 g de sulfato de sódio e 10 g de ácido ascórbico induziu uma quebra clinicamente significativa nos níveis plasmáticos de bicarbonato (D). Esta quebra não foi observada no caso da composição contendo 100 g de polietilenoglicol, 7,5 g de sulfato de sódio, 5 g de ácido ascórbico e 5 g de ascorbato de sódio (C).

O peso das fezes foi próximo de 1 kg para todos os voluntários apesar da diminuição no volume urinário (200-300 ml ao longo de 8 horas). A proteinémia e hematócrito foram aumentados o que explica uma ligeira desidratação. A natrémia e caliémia foram também ligeiramente aumentadas. A concentração de polietilenoglicol nas fezes foi avaliada apenas nos grupos de tratamento D e F. Os volumes das fezes



correlacionaram-se aproximadamente com a quantidade de PEG medido nas fezes recolhidas.

Exemplo 3: Estudo da ingestão de composição de limpeza de cólon intercalada com ingestão de água

Foram envolvidos dez sujeitos no estudo, dando o consentimento informado por escrito antes do seu início. Cada voluntário recebeu 2 litros de composição D, como definida no Exemplo 2. A composição foi administrada de acordo com dois modos de administração diferentes em duas ocasiões diferentes separadas por um período de “wash-out” (lavagem). No modo de administração 1, o voluntário bebeu 2 litros de composição D em 2 horas como no caso do Exemplo 2. De acordo com o modo de administração 2, o voluntário bebeu 1 litro de composição durante 1 hora, seguido por 500 ml de água durante a hora seguinte, seguidos por um segundo litro de composição durante a hora seguinte, seguido por 1000 ml de água durante as 2 horas seguintes.

As fezes foram recolhidas durante 8 horas após início da administração. Uma comparação dos pesos de fezes obtidos pelos dois modos de administração é mostrada na Tabela 21.

Tabela 21: Comparação do peso de fezes segundo o modo de administração

	Modo 1	Modo 2
Peso (g)		
N*	9	9
Média	2464	2726
D.P.	409	198
Intervalo	1526-2865	2350-2920

\* Número de sujeitos

O volume de fezes produzido após administração da composição D é aumentado em cerca de 300 ml utilizando o modo 2 quando comparado com o modo 1. Quando interrogado para classificar a sua impressão sobre a tolerabilidade do tratamento numa escala análoga visual (VAS) na qual 0 mm = apreciação excelente e 100 mm = apreciação muito má, a tolerabilidade foi classificada como mostrado na Tabela 22.

Tabela 22: Comparação da tolerabilidade VAS segundo o modo de administração

	Modo 1	Modo 2
VAS (mm)		
N	9	9
Média ± D.P.	68,4±20,0	59,4±21,0
Intervalo	35-98	17-85

Observou-se uma diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0,0276$ ) de 10mm na escala VAS a favor da melhor tolerabilidade para o modo de administração 2. Entre nove sujeitos, oito preferiram o segundo modo de administração.

Exemplo 4: Avaliação da eficácia e segurança da solução de limpeza de cólon em doentes submetidos a endoscopia

A 30 doentes (12 homens, 18 mulheres, idade média 51 +/- 11) foram dados 2 litros de uma composição de limpeza de cólon compreendendo para um litro de solução os materiais mostrados na Tabela 23.

Tabela 23: Solução de limpeza de cólon para experiência de endoscopia

Material	Peso (g) por l de preparação
PEG 3350	100,0
Sulfato de Sódio	7,5
Ácido Ascórbico	4,7
Ascorbato de sódio	5,9
Cloreto de Sódio	2,69
Cloreto de Potássio	0,93
Aroma de Limão	2,015
Ácido Cítrico Anidro	1,565
Acessulfame K	0,35
Osmolaridade Calculada	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )

A solução de limpeza de cólon foi dada num regime como se segue:

Primeira hora: 1 litro de solução oralmente ingerido

Segunda hora: 0,5 litro de água oralmente ingerido

Terceira hora: 1 litro de solução oralmente ingerido

Quarta hora: pelo menos, 0,5 litro de água oralmente ingerido em 1,5 horas

A limpeza do cólon foi avaliada pelo colonoscopista numa escala de 4 pontos (muito boa para todos os segmentos do cólon = grau 4, boa para todos os segmentos do cólon = grau 3, pelo menos um segmento do cólon com remoção total ou parcial das fezes residuais removíveis = grau 2 ou 1, pelo menos um segmento de cólon com fezes duras pesadas = grau 0). Os pontos foram então ordenados como A para grau 3 ou 4, B para grau 1 ou 2 e C para grau 0. O investigador considerou a qualidade da preparação do cólon como muito boa ou boa em 20 doentes, em pelo menos uma secção, moderada em 6, má em 3 e muito má em 1, conduzindo a uma pontuação final de 20A, 9B e 1C.

O peso médio das fezes foi de 2866 +/- 667g e o volume médio de fluído removido a partir do cólon durante a colonoscopia foi de 130 +/- 124 ml. A tolerância digestiva da preparação foi boa em 26 doentes, moderada em 2 e fraca em 2. Apenas um doente experimentou vômitos profusos. Não se observaram quaisquer alterações estatisticamente significativas nas concentrações sanguíneas de iões cloro ou bicarbonato durante o período do tratamento.

#### Exemplo 5: Exemplos de formulações

##### Formulação de Produto Aromatizado 1

Tabela 23: Composição de LIMÃO UNGERER

Material	% p/p	Peso (g) por 125 ml de preparação
Base Movicol	96,275	13,7008
Acessulfame K	0,321	0,0455
Talina	0,058	0,0082
NHDC	0,058	0,0082
Ácido Cítrico	0,078	0,0110
Natrosol 250M	1,840	0,2606
Limão	0,920	0,1303

Talin é um intensificador de sabor compreendendo Taumatina (disponível a partir de The Talin Food Company, Merseyide, Inglaterra). NHDC (dicloridrato de neo-hesperidina) é um edulcorante (disponível a partir de Evesa, P.O. Box 103, 11300 La Linea de la Concepcion, Cádiz, Espanha). Natrosol 250M é hidroxietilcelulose disponível a partir de Hercules Incorporated via Aqualon.

## Formulação de Produto Aromatizado 2

Tabela 24: Produto de Composição de MORANGO UNGERER

Material	% p/p	Peso (g) por 125 ml de preparação
Base Movicol	97,603	13,7008
Acessulfame K	0,325	0,0456
NHDC	0,014	0,0020
Natrosol 250M	1,858	0,2608
Morango	1,800	0,2527

## Formulação de Produto Aromatizado 3

Tabela 25: Composição aromatizante de Toranja IFF

Material	% p/p	Peso (g) por 2l de preparação
PEG 3350	79,24	200,0
Sulfato de Sódio	5,94	15,0
Ácido Ascórbico	3,96	10,0
Ascorbato de Sódio	3,96	10,0
Cloreto de Sódio	2,13	5,38
Cloreto de Potássio	0,84	2,12
Pó Aromatizante de Toranja IFF	2,41	6,08
Ácido Cítrico Anidro	1,23	3,10
Acessulfame K	0,28	0,70
Osmolaridade calculada	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )

## Formulação de Produto Aromatizado 4

Tabela 26: Composição de Groselha negra UNGERER

Material	% p/p	Peso (g) por 2l de preparação
PEG 3350	79,81	200,0
Sulfato de Sódio	5,99	15,0
Ácido Ascórbico	3,99	10,0
Ascorbato de Sódio	3,99	10,0
Cloreto de Sódio	2,15	5,38
Cloreto de Potássio	0,85	2,12
Groselha negra Ungerer	1,62	4,06
Ácido Cítrico Anidro	1,24	3,10
Acessulfame K	0,28	0,70
Talin	0,08	0,20
Osmolaridade calculada	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )

## Formulação de Produto Aromatizado 5

Tabela 27: Aromatizante de Ananás IFF

Material	% p/p	Peso (g) por 2l de preparação
PEG 3350	79,81	200,0
Sulfato de Sódio	5,99	15,0
Ácido Ascórbico	3,99	10,0
Ascorbato de Sódio	3,99	10,0
Cloreto de Sódio	2,15	5,38
Cloreto de Potássio	0,85	2,12
Pó Aromatizante de Ananás IFF	1,70	4,06
Ácido Cítrico Anidro	1,26	3,10
Acessulfame K	0,29	0,70
Osmolaridade calculada	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )

## Formulação de Produto Aromatizado 6

Tabela 28: Composição de Baunilha IFF + Limão Givaudan-Roure e Lima Flav-o-lok

Material	% p/p	Peso (g) por 2l de preparação
PEG 3350	78,95	200,0
Sulfato de Sódio	5,92	15,0
Ácido Ascórbico	3,95	10,0
Ascorbato de Sódio	3,95	10,0
Cloreto de Sódio	2,12	5,38
Cloreto de Potássio	0,84	2,12
Pó Aromatizante de Baunilha IFF	1,61	4,07
Limão Givaudan-Roure e Lima Flav-o-lok	1,15	2,91
Ácido Cítrico Anidro	1,22	3,09
Acessulfame K	0,29	0,70
Osmolaridade calculada	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )	392 mOsmol/l (392 mol m <sup>-3</sup> )

Nos exemplos seguintes, os componentes de ácido ascórbico e ascorbato de sódio são separadamente acondicionados dos outros componentes para melhorar a sua estabilidade.

## a) Composição contendo ácido cítrico

A composição é fornecida em duas saquetas. Os conteúdos das duas saquetas são juntos para preparar um litro de solução de limpeza de cólon por adição de água.

SAQUETA 1

PEG 3350:	100,000 g
Sulfato de Sódio:	7,500 g
Cloreto de Sódio:	2,691 g
Cloreto de Potássio:	0,930 g
Ácido Cítrico Anidro:	1,565 g
Acessulfame K:	0,350 g
Aroma de Limão:	2,015 g
PESO TOTAL DA SAQUETA DE 1 INGREDIENTE	115,051 g

SAQUETA 2

Ácido Ascórbico:	4,700 g
Ascorbato de Sódio:	5,900 g
PESO TOTAL DA SAQUETA DE 2 INGREDIENTES	10,600 g

## b) Composição contendo aspartame

A composição é fornecida em duas saquetas. Os conteúdos das duas saquetas são juntos para preparar um litro de solução de limpeza de cólon por adição de água.

SAQUETA 1 (em gramas por litro)

PEG 3350:	100,000 g
Sulfato de Sódio:	7,500 g
Cloreto de Sódio:	2,691 g
Cloreto de Potássio:	1,015 g
Aspartame:	0,233 g
Acessulfame K:	0,117 g
Aroma de Limão (Ungerer V3938-1N1:	0,340 g
PESO TOTAL DA SAQUETA DE 1 INGREDIENTE	111,896 g

SAQUETA 2 (em gramas por litro)

Ácido Ascórbico:	4,700 g
Ascorbato de Sódio:	5,900 g
PESO TOTAL DA SAQUETA DE 2 INGREDIENTES	10,600 g

Exemplos Comparativos

Foram realizadas várias investigações para redução do volume das soluções da arte anterior, necessário para alcançar uma desobstrução satisfatória do cólon. Adicionaram-se à solução GoLYTELY laxantes estimulantes, por exemplo, bisacodilo, picossulfato ou sene. Eles foram eficazes para alcançar a desobstrução do intestino, mas aumentou o risco de distúrbios dos electrólitos plasmáticos. Numa outra experiência, uma solução GoLYTELY hiper-concentrada (pó para

duas doses de um litro preparado apenas com um litro) mostrou ser eficaz na desobstrução do intestino, no entanto, a solução era de sabor desagradável, isto é, os participantes no ensaio consideraram o sabor da solução tão desagradável que a ingestão da solução era muito difícil. Na ausência de supervisão directa por um profissional médico, aquele grau de sabor desagradável é capaz de conduzir à não adesão do doente.

#### Exemplo 6: Ensaaios clínicos

Foram realizados dois ensaios clínicos de fase III com o objectivo de demonstrar segurança igual à de uma composição de polietilenoglicol + electrólitos (PEG+E) e aceitação dos doentes igual à de soluções de fosfato de sódio, as quais são ambas preparações de utilização corrente para limpeza do intestino antes da colonoscopia.

##### Ensaio clínico 1

Centro(s) de estudo:

Ensaio clínico multi-centro envolvendo um total de 12 unidades especializadas de gastroenterologia na Alemanha.

Objectivos:

Demonstrar que a solução de limpeza oral do intestino NRL994 (ver abaixo) não é menos eficaz do que o tratamento padrão corrente (PEG+E, Klean-Prep®, ver abaixo) relativamente à qualidade global de preparação de intestino em doentes agendados para receber colonoscopia.

Metodologia:

O estudo foi realizado como um estudo de fase III de não inferioridade, multicêntrico, controlado por activo, unicamente cego, aleatorizado com dois grupos de tratamento paralelos. Os doentes eram hospitalizados e foram envolvidos um ou dois dias antes do procedimento endoscópico electivo. Os dois produtos investigacionais foram tomados em duas doses divididas, iguais; a limpeza do intestino começou na noite

antes da intervenção quando foi tomada a primeira metade da solução de limpeza; a preparação do intestino continuou na manhã da colonoscopia com a segunda metade da dose. A participação do doente no estudo terminou após finalização do procedimento endoscópico.

Número de doentes:

Foram envolvidos 362 doentes hospitalizados agendados para sofrer colonoscopia completa.

Diagnóstico e critérios de inclusão:

Doentes internados, do sexo masculino ou feminino, tendo dado o seu consentimento informado escrito, de 18 a 85 anos de idade, agendados para colonoscopia, sem história de cirurgia do cólon, sem contra-indicações para colonoscopia ou para o tratamento com NRL994.

Produto de teste NRL994, dose, modo de administração

Produto de teste: Uma dose de NRL994 consiste em 100 g de PEG 3350, 7,5 g de sulfato de sódio, 4,7 g de ácido ascórbico, 5,9 g de ascorbato de sódio, 46 mmole de cloreto de sódio e 12,46 mmol de cloreto de potássio. O produto é aromatizado com aroma de limão (2,015 g), ácido cítrico anidro (1,565 g) e acessulfame de potássio (0,35 g). (O produto é o mesmo que o utilizado no Exemplo 4, ver Tabela 23). O pó de uma dose devia ser diluído em 1000 ml de água.

Dose total: Duas doses cada de 1 litro (total 2 litros).

Metodologia: Cada dose de um litro de NRL994 para ser engolida numa hora, seguida por 500 ml de fluído límpido adicional.

Duração do tratamento:

A ingestão de NRL994 foi em duas doses divididas de um litro cada, separadas por uma pausa nocturna: a primeira dose tinha de ser tomada na tarde ou noite antes da intervenção (até às 22 h) e a segunda dose na manhã da colonoscopia (das



6 h para a frente). Um intervalo de tempo de, pelo menos, uma hora foi necessário entre o final da ingestão e o início da colonoscopia.

Terapêutica de referência, dose, modo de administração:

Produto de referência: PEG+E (Klean-Prep®) consistia em 59 g de PEG 3350, 5,7 g de sulfato de sódio, 1,5 g de cloreto de sódio, 0,7 g de cloreto de potássio e 1,7 g de bicarbonato de sódio. O produto foi aromatizado com aroma de baunilha e edulcorante. O pó de uma dose devia ser diluído em 1000 ml de água.

Dose total: Quatro doses cada uma de 1 litro (total 4 litros)

Metodologia: Um litro tinha de ser engolido numa hora (250 ml por 15 min).

Duração do tratamento:

A ingestão das quatro doses de PEG+E (Klean-Prep®) foi também em quantidades divididas, separadas por uma pausa nocturna: duas doses (2 litros) tinham de ser tomados na tarde ou noite antes da intervenção (até às 22 h) e as duas outras doses (2 litros) na manhã da colonoscopia a partir das 5 h. Um intervalo de tempo de, pelo menos, uma hora foi necessário entre o final da ingestão e o início da colonoscopia.

Medicação concomitante:

Não foi permitida a administração concomitante de outros produtos conhecidos por ter uma acção de limpeza do intestino (soluções de lavagem do intestino, laxantes potentes, enemas).

Avaliação da Adesão:

Aos doentes foram fornecidas instruções detalhadas sobre como preparar e utilizar a solução de NRL994 ou PEG+E (Klean-Prep®); na maioria dos casos a medicação foi tomada sob

supervisão de um enfermeiro. Adicionalmente, a adesão dos doentes foi avaliada por comparação do número de saquetas dispensadas com o das saquetas utilizadas. Os volumes reais de solução de NRL994 ou PEG+E (Klean-Prep®) ingeridos e as quantidades remanescentes deveriam ser registadas por cada doente.

#### Critérios de avaliação:

##### Horário:

Dia -2 ou Dia -1:	avaliação da elegibilidade, base médica e exame laboratorial;
Dia -1:	na noite, início da preparação dos intestinos (primeira dose de NRL994 ou primeiras duas doses de PEG+E (Klean-Prep®))
Dia 0:	de manhã, finalização da preparação dos intestinos (segunda dose de NRL994 ou últimas duas doses de PEG+E (Klean-Prep®)), seguidas por colonoscopia, pelo menos, uma hora após ter completado a ingestão da última dose.

#### Critérios para avaliação da eficácia:

O critério de eficácia principal foi a qualidade global de limpeza do intestino avaliada por um painel de peritos em gastroenterologia, cegos e independentes, com base nos vídeos registados durante o procedimento de colonoscopia. Outros pontos finais ("end points") foram o grau de limpeza do intestino por segmento de intestino definido, qualidade global da limpeza do intestino pelo endoscopista local, utilização global da solução de lavagem do intestino e facilidade global para realizar a colonoscopia. A aceitação do doente foi documentada através de um cartão diário para os parâmetros: avaliação do sabor, avaliação global do sabor, grau de satisfação do doente, aceitabilidade global do doente e adesão do doente ao volume ingerido e restrições de dieta. Adicionalmente, avaliaram-se a segurança e a tolerabilidade.

#### Métodos estatísticos:

O objectivo principal do estudo foi demonstrar que o efeito de limpeza do intestino de um NRL994 de baixo volume não é pior do que um regime de limpeza dos intestinos padrão de elevado volume (PEG+E). A não inferioridade de NRL994 era concluída se o limite inferior do intervalo de confiança de

97,5% de um lado da diferença nas taxas de sucesso entre os dois grupos de tratamento não excedesse -15%.

Realizou-se uma análise por-protocolo (PPA) e uma análise da intenção-para-tratar (ITT). Embora a primeira fosse exclusivamente baseada nas classificações do painel de peritos independentes, na segunda os resultados em falta no painel de peritos foram substituídos pelas classificações do colonoscopista; os doentes nos quais não estava disponível qualquer classificação foram tratados como insucessos do tratamento. Adicionalmente, realizaram-se análises da intenção-para-tratar, modificadas (mITT) utilizando uma definição diferente de adesão ao tratamento para os doentes atribuídos a este conjunto de dados.

A análise de eficácia principal foi realizada com base na população por-protocolo, utilizando as taxas de sucesso calculadas a partir das classificações pelo painel de peritos independentes.

Os dados paramétricos foram analisados por meio das estatísticas sumárias padrão, usuais (média, DP, mediana, min., máx.); para dados de categorias foram calculadas tabelas de frequência.

#### Sumário dos Resultados:

Este estudo foi um estudo de não-inferioridade para um parâmetro de eficácia (limpeza do intestino). Foram incluídos no total 362 doentes. Dois doentes descontinuaram o estudo antes da aleatorização e ingestão da medicação de estudo. Um doente adicional foi removido após aleatorização devido à alergia ao aroma de baunilha em PEG+E. Um total de 359 doentes (NRL994: n=180 e PGE+E: n=179) recebeu, pelo menos, algumas quantidades da medicação em estudo (população ITT). A idade média dos doentes incluídos foi de cerca de 60 anos (NRL994:  $58,0 \pm 16,0$  anos). As análises ITT e PP mostraram para a limpeza do cólon uma não-inferioridade do NRL994 versus PEG+E com uma taxa de sucesso de limpeza do cólon de 88,9% para NRL994 versus 94,8% para PEG+E. No global, os resultados de eficácia mostram que a ingestão de um baixo volume (2 litros) de NRL994 é clinicamente não inferior

( $\pm 15\%$ ) à preparação do intestino que utiliza uma preparação de PEG+E de grande volume, padrão, (4 litros), que é vista como padrão de ouro. Os doentes preferiram consistentemente e de uma forma estatisticamente significativa NRL994 relativamente a PEG+E com base em vários parâmetros que avaliam a aceitação dos doentes, incluindo sabor e volume ingerido. O NRL994 foi tão seguro como PEG+E e geralmente bem tolerado. Não se observaram efeitos adversos graves. A maioria dos efeitos adversos mais frequentemente observados foram o mal-estar relacionado com o tratamento, náuseas, dor abdominal e vômitos. Não se observaram diferenças entre NRL994 e PEG+E.

Em resumo, NRL994 é tão eficaz e seguro como PEG+E e, o que é importante, proporciona uma aceitação aumentada pelo doente, relacionada com a ingestão de menor volume.

#### Ensaio clínico 2

Investigadores: 17 médicos endoscopistas hospitalares, especializados; 4 revisores peritos seleccionados entre os 17 investigadores.

Centro(s) de estudo: 17 centros endoscópicos hospitalares especializados localizados em França.

Objectivos: Avaliar a equivalência da eficácia e comparar a segurança de NRL994 *versus* uma solução de NaP para limpeza do intestino antes da colonoscopia.

Metodologia: Estudo controlado por activo, multicêntrico, unicamente cego (investigador), aleatorizado, em dois grupos paralelos e avaliador cego para a variável principal de eficácia.

Número de doentes: Homens 181, Mulheres 171, total 352.

Diagnóstico e critérios de inclusão:

Homens e mulheres tendo dado o seu consentimento informado escrito, hospitalizados e em ambulatório, de 18 a 75 anos de idade, enviados para meio endoscópico para colonoscopia de diagnóstico ou terapêutica.

Critérios de exclusão:

- Idade <18 ou >75 anos de idade,
- Ileus,
- Suspeita de oclusão ou perfuração intestinal,
- Megacólon tóxico ou congénito,
- História de ressecção do cólon,
- Doentes com Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa,
- Insuficiência cardíaca congestiva III ou IV NYHA,
- História de insuficiência renal documentada com creatinina >170 microM/L,
- Hipersensibilidade conhecida aos polietilenoglicóis ou fosfato de Na e/ou Vitamina C,
- Deficiência conhecida em G6PD, fenilcetonúria,
- Participação concorrente num estudo com fármaco investigacional ou participação nos 90 dias antes da entrada para o estudo,
- Mulheres grávidas ou a planearem engravidar, mulheres com potencial de engravidar que não usem métodos de contracepção fiáveis,
- Sujeito que tem uma condição ou está numa situação a qual na opinião dos investigadores pode por o sujeito em risco significativo, pode confundir os resultados do estudo ou pode interferir significativamente.

Produto de teste, dose, modo de administração:

Produto de teste: NRL994 (ver acima).

Dose total: Duas doses de NRL994, cada uma de 1 litro (total 2 litros).

Metodologia: Cada litro deve ser bebido em 1 hora. Adicionalmente, podem ser tomados após os 2 litros de NRL994, pelo menos, 1000ml (ou mais) de um qualquer fluído límpido adicional, excepto leite.

Terapêutica de referência, dose, modo de administração:

Produto de referência: Solução de NaP (Fleet Phospho Soda®).

Dose e metodologia: O tratamento (1 embalagem) consiste em 2 frascos cada um de 45 ml. Cada frasco contém 21,6 g de fosfato de sódio monobásico mono-hidratado com 8,1 g de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado numa solução aquosa tamponada. Cada frasco deve ser dissolvido em 125 ml de água. Cada ingestão de solução de NaP deve ser precedida e seguida por 250 ml (ou mais, se necessário) de bebidas límpidas (não leite). Deve haver um atraso de pelo menos 12 horas entre a ingestão das duas doses de 45 ml de solução de NaP. Além disso, devem ser bebidos entre as duas ingestões, mais 750 ml de líquidos límpidos (não leite) ou mais, se necessário.

Duração do tratamento:

Os dois tratamentos devem ser tomados no dia antes do procedimento de colonoscopia.

Critérios para avaliação:

O ponto final principal foi a qualidade global de limpeza do intestino avaliada por um endoscopista do painel de revisores peritos, cego para a preparação alocada, com base nos vídeos registados durante o procedimento de colonoscopia. Outros pontos finais de eficácia foram a qualidade global da limpeza do intestino e a avaliação global pelo endoscopista local. A aceitação do doente foi documentada através de um cartão diário para os parâmetros seguintes: satisfação global do doente com a preparação do intestino, volume bebido, facilidade em beber a solução de lavagem do intestino, adesão às restrições de dieta, prontidão de beber de novo a mesma preparação e o sabor. Adicionalmente, avaliaram-se a segurança e a tolerabilidade.

Estatística: Como no ensaio clínico 1.

Sumário dos Resultados:

Este estudo é um estudo de equivalência para um parâmetro de eficácia (limpeza do intestino). Foram incluídos no total 352 doentes. Seis doentes de cada grupo foram excluídos de todas as análises. Um total de 340 doentes (NRL994: n=169 e NaP: n=171) recebeu, pelo menos, algumas

quantidades da medicação em estudo (população ITT para segurança). A idade média dos doentes incluídos foi de cerca de 53 anos para os dois grupos. As análises ITT e PP mostraram para a limpeza do cólon uma equivalência do NRL994 ao NaP com uma taxa de sucesso de limpeza do cólon de 72,5% para NRL994 *versus* 63,9% para NaP (a vantagem observada para NRL994 sobre NaP foi de +8,6%, n.s.). No global, os resultados de eficácia mostram que a ingestão de 2 litros de NRL994 é clinicamente equivalente à preparação do intestino que utiliza uma solução de NaP.

Os parâmetros de aceitabilidade para a preparação de intestinos NRL994 demonstraram vantagens significativas quando comparados a NaP com sabor, efeito nas actividades pessoais, recomendações de dieta e prontidão para ingerir de novo a mesma preparação de intestinos, aumentados. O NaP foi preferido no que se refere à adesão e facilidade de beber a solução de preparação do intestino.

Não foram observados efeitos adversos graves no grupo de NRL994, no entanto, observaram-se dois casos de hipocaliémia clínica significativa no grupo de NaP. O número de doentes tendo pelo menos um acontecimento adverso relacionado com a medicação do estudo é significativamente superior no grupo de NaP (11,1% de doentes) *versus* o grupo de NRL994 (3,0%). Em particular, o grupo de NaP mostrou um número significativo de casos de hipofosfatémia e hipocaliémia, que indicam um risco para doentes vulneráveis que foram excluídos da participação no estudo realizado devido aos riscos conhecidos associados a NaP.

Em resumo, NRL994 é igualmente eficaz a NaP, mas proporciona uma vantagem significativa de conforto e segurança dos doentes comparativamente a NaP.

#### Conclusão:

Os dois ensaios de fase III demonstram uma eficácia do NRL994 igual às soluções à base de polietilenoglicol + electrólitos (PEG+E) ou de fosfato de sódio (NaP) que são frequentemente utilizadas na prática clínica actual. Por outro lado, o NRL994 foi melhor aceite do que PEG+E, melhor

aceitação que está relacionada com o sabor melhorado e o menor volume a ser ingerido. Adicionalmente, o NRL994 mostrou ser tão seguro como PEG+E num grupo de doentes que tem factores de risco aumentados (doentes hospitalizados). Além disso, a comparação com NaP indicou um perfil de segurança aumentado para o NRL994 sem alterações ou perturbações de electrólitos clínicas significativas. No global, o NRL994 proporciona um procedimento de limpeza dos intestinos eficaz e seguro com adesão dos doentes equivalente à do NaP. Além disso, o NRL994 evita a necessidade de limitar a sua utilização a jovens e sujeitos mais saudáveis que sofrem uma colonoscopia de rotina, como requerido pelo NaP.

Lisboa, 2008-09-26



### REIVINDICAÇÕES

1. Composição seca para mistura com água, em que a composição seca compreende, por litro de solução aquosa a ser preparada, os seguintes componentes:

- a) 80 a 350 g de polietilenoglicol;
- b) 3 a 20 g de ácido ascórbico, um ou mais sais de ácido ascórbico ou uma mistura de ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico ("o componente ascorbato");
- c) 1 a 15 g de um sulfato de um metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou uma mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos; e
- d) opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio e hidrogenocarbonato de sódio,

sendo os componentes da composição seleccionados de modo a que a solução aquosa tenha uma osmolaridade no intervalo de 300 a 700 mOsmol/l (300 a 700 mol m<sup>-3</sup>).

2. Composição seca de acordo com a reivindicação 1, em que a solução aquosa tem uma osmolaridade de 330 mOsmol/l (330 mol m<sup>-3</sup>) ou superior.

3. Composição seca de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que compreende ácido ascórbico e um seu sal.

4. Composição seca de acordo com a reivindicação 3, que compreende ácido ascórbico e um seu sal numa relação ponderal na gama de 1:9 a 9:1.

5. Composição seca de acordo com a reivindicação 3, que compreende ácido ascórbico e um seu sal numa relação ponderal na gama de 2:8 a 8:2.

6. Composição seca de acordo com a reivindicação 3, que compreende ácido ascórbico e um seu sal numa relação ponderal na gama de 3:7 a 7:3.

7. Composição seca de acordo com a reivindicação 3, que compreende ácido ascórbico e um seu sal numa relação ponderal na gama de 4:6 a 6:4.

**8.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, na qual o sal de ácido ascórbico é um sal de metal alcalino ou metal alcalino-terroso.

**9.** Composição seca de acordo com a reivindicação 8, na qual o sal de ácido ascórbico é seleccionado a partir de ascorbato de sódio, ascorbato de potássio, ascorbato de magnésio e ascorbato de cálcio.

**10.** Composição seca de acordo com a reivindicação 9, que compreende ascorbato de sódio.

**11.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, que compreende o componente de ascorbato numa quantidade de 5 g ou mais por litro.

**12.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, que compreende o componente de ascorbato numa quantidade de 15 g ou menos por litro.

**13.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a solução aquosa tem uma osmolaridade na gama de 550 mOsmol/l ( $550 \text{ mol m}^{-3}$ ) ou inferior.

**14.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que o polietilenoglicol tem um peso molecular médio de 2000 daltons ou superior.

**15.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o polietilenoglicol tem um peso molecular médio de 4500 ou inferior.

**16.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que o polietilenoglicol tem um peso molecular médio de 3350 ou 4000.

**17.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, que compreende 90 g ou mais de polietilenoglicol por litro.

**18.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, que compreende 150 g ou menos de polietilenoglicol por litro.

**19.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, que compreende 100 g de polietilenoglicol por litro.

**20.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, que compreende o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos numa quantidade de 3 g ou mais por litro.

**21.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, que compreende o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos numa quantidade de 9 g ou menos por litro.

**22.** Composição seca de acordo com a reivindicação 20 ou 21, que compreende o sulfato de metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou a mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos numa quantidade de 7,5 g por litro.

**23.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, em que o metal alcalino ou metal alcalino-terroso é magnésio.

**24.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, em que o metal alcalino ou metal alcalino-terroso é sódio.

**25.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, que compreende cloreto de sódio.

**26.** Composição seca de acordo com a reivindicação 25, que compreende cloreto de sódio numa quantidade de 2 g ou mais por litro.

**27.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, que compreende cloreto de potássio.

**28.** Composição seca de acordo com a reivindicação 27, que compreende cloreto de potássio numa quantidade de 0,5 g ou mais por litro.

**29.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, que compreende adicionalmente um aromatizante.

**30.** Composição seca de acordo com a reivindicação 29, em que o aromatizante é limão.

**31.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, que compreende adicionalmente um edulcorante que não é um substrato para bactérias no intestino.

**32.** Composição seca de acordo com a reivindicação 31, em que o edulcorante é seleccionado a partir de aspartame, acessulfame K, sacarina ou suas combinações.

**33.** Composição seca de acordo com a reivindicação 32, em que está presente ácido cítrico.

**34.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que o ácido ascórbico e/ou o sal de ácido ascórbico são revestidos.

**35.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou 20 a 34 quando não dependente da reivindicação 19, que compreende, por litro de solução a ser preparada:

– de 90 a 125 g de PEG 3350 ou PEG 4000.

**36.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou 8 a 34 quando não dependente da reivindicação 7, que compreende, por litro de solução a ser preparada:

- de 5 a 15 g de um componente de ascorbato consistindo em ácido ascórbico e ascorbato de sódio numa relação em peso de 3:7 a 7:3.

**37.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou 24 a 34 quando não dependente da reivindicação 22 ou 23, que compreende, por litro de solução a ser preparada:

- de 5 a 10 g de sulfato de sódio.

**38.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, que compreende, por litro de solução a ser preparada:

- de 2 a 4 g de cloreto de sódio.

**39.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, que compreende, por litro de solução a ser preparada:

- de 0,7 a 1,3 g de cloreto de potássio.

**40.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, que compreende os componentes numa quantidade para preparação de uma solução em 2 litros de água.

**41.** Composição seca de acordo com a reivindicação 40, em que a composição seca compreende os seguintes componentes:

- a) 160 a 700 g de polietilenoglicol;
- b) 6 a 40 g de ácido ascórbico, um ou mais sais de ácido ascórbico ou uma mistura de ácido ascórbico e um ou mais sais de ácido ascórbico;
- c) 2 a 30 g de um sulfato de um metal alcalino ou metal alcalino-terroso ou uma mistura de sulfatos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos; e
- d) opcionalmente, um ou mais electrólitos seleccionados a partir de cloreto de sódio, cloreto de potássio e hidrogenocarbonato de sódio

sendo os componentes seleccionados de modo a que uma solução aquosa preparada até 2 litros tenha uma osmolaridade na gama de 300 a 700 mOsmol/l (300 a 700 mol m<sup>-3</sup>).

**42.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, que está na forma de pó.

**43.** Solução em água de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42.

**44.** Solução de acordo com a reivindicação 43, para limpeza do cólon de um mamífero.

**45.** Solução de acordo com a reivindicação 43, para utilização como uma solução de limpeza do cólon.

**46.** Solução de acordo com a reivindicação 43, para administração oral.

**47.** Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 46, fornecida em um ou mais recipientes.

**48.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, apresentada numa saqueta.

**49.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42 ou 48, na forma de dose unitária.

**50.** Composição seca de acordo com a reivindicação 49, a qual é fornecida numa saqueta.

**51.** Composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42 ou 48 a 50, que está na forma de dois ou mais componentes em que o componente ascorbato é acondicionado separadamente dos outros componentes.

**52.** Composição que compreende dois componentes, sendo o primeiro componente uma composição para preparar uma primeira solução de limpeza do cólon contendo PEG de acordo com a reivindicação 43, e sendo o segundo componente uma composição para preparar uma segunda solução de limpeza de cólon contendo PEG de acordo com a reivindicação 43.

**53.** Composição de acordo com a reivindicação 52, na qual o primeiro componente é uma composição na forma de dose unitária.

**54.** Composição de acordo com a reivindicação 53, na qual o primeiro componente é uma composição que é fornecida numa saqueta.

**55.** Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 54, na qual o primeiro componente é uma composição na qual o componente ascorbato é separadamente acondicionado dos outros componentes.

**56.** Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 55, na qual o segundo componente é uma composição na forma de dose unitária.

**57.** Composição de acordo com a reivindicação 56, na qual o segundo componente é uma composição que é fornecida numa saqueta.

**58.** Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 57, na qual o segundo componente é uma composição na qual o componente ascorbato é separadamente acondicionado dos outros componentes.

**59.** Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 58, que compreende quatro saquetas nas quais a primeira saqueta contém polietilenoglicol, sulfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, edulcorante e aromatizante, uma segunda saqueta contém ácido ascórbico e ascorbato de sódio, sendo estas saquetas juntas para preparar uma primeira solução de limpeza de cólon, uma terceira saqueta contém polietilenoglicol, sulfato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, edulcorante e aromatizante e uma quarta saqueta contém ácido ascórbico e ascorbato de sódio, sendo estas saquetas juntas para preparar uma segunda solução de limpeza de cólon.

**60.** Estorjo que compreende uma composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42 ou 48 a 59, e instruções para a sua utilização.

**61.** Estojo de acordo com a reivindicação 60, no qual as instruções para utilização instruem um modo de administração no qual uma porção da solução é administrada na noite antes de se realizar um procedimento de diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico, sendo o restante da solução administrado no dia do procedimento.

**62.** Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42 ou 48 a 59, que compreende duas saquetas tendo os componentes:

Saqueta 1

PEG 3350:	100,000 g
Sulfato de Sódio:	7,500 g
Cloreto de Sódio:	2,691 g
Cloreto de Potássio:	1,015 g
Aspartame:	0,233 g
Acessulfame K:	0,117 g
Aroma de Limão:	0,340 g

Saqueta 2

Ácido Ascórbico:	4,700 g
Ascorbato de Sódio:	5,900 g

**63.** Utilização de uma composição seca de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, 48 a 59, ou 62, uma solução de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 47, no fabrico de um medicamento para limpeza do cólon de um mamífero.

Lisboa, 2008-09-26