

(11) Número de Publicação: **PT 2233147 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 33/42 (2011.01) **A61K 33/04** (2011.01)
A61K 33/14 (2011.01) **A61P 1/10** (2011.01)
A61K 31/765 (2011.01) **A61K 33/06** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.04.28**

(30) Prioridade(s): **2002.04.30 US 135857**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.09.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.10.12**
009/2012

(73) Titular(es):

BRAINTREE LABORATORIES, INC.
60 COLUMBIAN STREET BRAINTREE, MA 02185
US

(72) Inventor(es):

JOHN S. FORDTRAN
MARK CLEVELAND
US
US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **SOLUÇÃO DE SAL PARA LIMPEZA DO CÓLON**

(57) Resumo:

O DOMÍNIO DOS PROCEDIMENTOS DE DIAGNÓSTICO E CIRÚRGICOS DO CÓLON É DIFICULTADO PELA FALTA DE MEIOS ÓPTIMOS DISPONÍVEIS PARA A LIMPEZA DO CÓLON. ATÉ AO PRESENTE, TEVE DE SER ESTABELECIDO UM COMPROMISSO ENTRE SOLUÇÕES HIPEROSMÓTICAS, SÓLIDAS OU DE BAIXO VOLUME, DESAGRADÁVEIS ADEQUADAS, QUE PROVOCAM CONSIDERÁVEIS DESEQUILÍBRIOS DE FLUIDOS E ELECTRÓLITOS EM DOENTES E SOLUÇÕES ISO-OSMÓTICAS, DIFÍCEIS DE CONSUMIR E DE GRANDE VOLUME. ESTE INVENTO DESCREVE UMA SOLUÇÃO HIPER-OSMÓTICA DE BAIXO VOLUME CONSISTINDO EM SAIS SULFATO COM E SEM POLIETILENOGLICOL. AO CONTRÁRIO DA ARTE PRECEDENTE, ESTA COMPOSIÇÃO É ÚTIL PARA A LIMPEZA DOS INTESTINOS E, EM VOLUMES INFERIORES, COMO LAXANTE, SEM PRODUZIR ALTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS NA FUNÇÃO CORPORAL.

RESUMO

"Solução de sal para limpeza do cólon"

O domínio dos procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos do cólon é dificultado pela falta de meios óptimos disponíveis para a limpeza do cólon. Até ao presente, teve de ser estabelecido um compromisso entre soluções hiper-osmóticas, sólidas ou de baixo volume, desagradáveis adequadas, que provocam consideráveis desequilíbrios de fluidos e electrólitos em doentes e soluções iso-osmóticas, difíceis de consumir e de grande volume. Este invento descreve uma solução hiper-osmótica de baixo volume consistindo em sais sulfato com e sem polietilenoglicol. Ao contrário da arte precedente, esta composição é útil para a limpeza dos intestinos e, em volumes inferiores, como laxante, sem produzir alterações clinicamente significativas na função corporal.

DESCRIÇÃO

"Solução de sal para limpeza do cólon"

Antecedentes do invento

Campo do invento

Chegou-se a uma nova formulação de purga do cólon concentrada melhorada produzida combinando sais inorgânicos e polietilenoglicol (PEG) num pequeno volume de água. Esta formulação é eficaz para produzir a purga do cólon para preparar o cólon para procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico e, surpreendentemente, não provoca alterações clinicamente significativas no equilíbrio dos electrólitos.

Informação anterior

Na sigmoidoscopia, colonoscopia, exame radiográfico, na preparação dos doentes que vão sofrer cirurgia dos intestinos e outros procedimentos médicos ou de diagnóstico do cólon, é importante que o cólon seja muito bem purgado e limpo. Em particular, é essencial que seja removida tanta matéria fecal quanto possível do cólon para permitir uma visualização adequada da mucosa intestinal. Isto é importante antes de, por exemplo, procedimentos de diagnóstico tais como a sigmoidoscopia flexível ou a colonoscopia, exames de diagnóstico amplamente realizados para despistar doentes em relação a doenças do cólon. Adicionalmente, é importante que os intestinos possam ser muito bem limpos de modo a obterem radiografias satisfatórias do cólon. A mesma condição aplica-se também quando o cólon é preparado pré-operativamente para cirurgia, em que a remoção de matéria residual fecal tem uma importância crítica para a segurança do doente.

Composições administradas oralmente com grande volume têm sido desenvolvidas para utilização como produtos de lavagem gastrointestinal para fins de diagnóstico ou para utilização como laxantes catárticos. Tais preparações administradas oralmente são usualmente formuladas como soluções diluídas ou isotónicas de electrólitos, tais como

sulfato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. Estas composições administradas oralmente são úteis para a limpeza rápida do cólon para fins de diagnóstico. Estas formulações podem incluir outros agentes, tais como o polietilenoglicol. Estas formulações têm geralmente sido administradas numa quantidade de cerca de quatro litros como soluções isotónicas. Uma composição de exemplo é a Go-LYTELY® formulada de acordo com o seguinte: polietilenoglicol 59 g, sulfato de sódio 5,68 g, bicarbonato de sódio 1,69 g, cloreto de sódio 1,46 g, cloreto de potássio 0,745 g e água até fazer um litro (Davis *et al.*, *Gastroenterology* 1980:991-995).

Produtos comercialmente disponíveis que englobam estas formulações utilizam, por vezes, polietilenoglicol, um agente osmótico não absorvível com uma mistura isotónica de electrólitos como enchimento, de forma a que os doentes não fiquem desidratados ou experimentem variações de electrólitos clinicamente significativas. Dado que estas soluções são isotónicas, requer-se que os doentes ingiram uma quantidade significativa de volume destas soluções, até um copo de oito onças a cada dez minutos para um total de um galão de fluido, para se conseguir uma purga eficaz.

Sulfato de sódio e sais fosfato têm sido utilizados como laxantes quando diluídos numa solução concentrada de pequeno volume (~300 ml) e tomados em doses diárias de uma colher de sopa (15 ml). Um exemplo desta utilização é o Sal de Glauber (contendo sulfato de sódio). Contudo, devido aos seus pequenos volumes, quando utilizados deste modo estes não limpam suficientemente o cólon para procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos. Estas preparações de pequeno volume também não contêm polietilenoglicol. Sulfato de sódio combinado com polietilenoglicol e vários outros sais, administrados em grandes volumes (1 galão) num curto período de tempo é um produto de lavagem gastrointestinal eficaz, que limpa o cólon antes de procedimentos de colonoscopia ou cirúrgicos, tal como descrito atrás.

O grande volume requerido para uma utilização eficaz deste tipo de formulação de lavagem é, frequentemente, associado a distensão, náuseas, vómitos e desconforto

significativo do doente. Deste modo, embora estas formulações sejam geralmente eficazes estas não são bem toleradas.

Outra desvantagem destas preparações da arte precedente é o seu sabor desagradável, amargo, salino. Este pode provocar náuseas e vómitos em doentes sensíveis - evitando assim a ingestão. É difícil ultrapassar este gosto desagradável e mesmo os adoçantes naturais mais comuns tais como a glucose, frutose, sacarose e sorbitol podem alterar a osmolaridade destas soluções administradas oralmente resultando em desequilíbrios de electrólitos potencialmente perigosos.

Numa tentativa para evitar os problemas associados aos tipos de preparações de alto volume, outros investigadores utilizaram preparações para ingestão que consiste de soluções aquosas de sais de fosfato concentrados. O concentrado de sal fosfato aquoso produz um tremendo efeito osmótico no conteúdo intra-luminal dos intestinos e, em consequência, ocorre a evacuação dos intestinos com um grande influxo de água e electrólitos para o cólon a partir do corpo. Estas preparações de sal fosfato foram desenvolvidas com o fim de diminuir o volume requerido em purgas do cólon. Uma tal preparação é basicamente compreendida por 480 gramas por litro de fosfato de sódio monobásico e 180 gramas por litro de fosfato de sódio dibásico numa solução aquosa tamponada estabilizada e é vendida sob a marca comercial de Fleets Phospho-Soda TM. Requer-se tipicamente que os doentes tomem duas doses de três onças desta preparação, separada por um intervalo de três a 12 horas até um total de seis onças (180 ml), o que é uma redução significativa em comparação com os grandes volumes de 1 galão requeridos pelas preparações de grande volumes. Adicionalmente, têm sido utilizadas formulações de comprimido ou cápsula não aquosas de fosfatos e sulfatos de sódio (Patentes US 5997906, 6162464 e 5616346).

Demonstrou-se que as soluções de sulfato/fosfato de pequeno volume e as formulações não aquosas provocam alterações significativas maciças de electrólitos e fluidos que são clinicamente significativos para o doente (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and

Research, 17 de Setembro de 2001; 2002 Physician's Desk Reference, prescrevendo informação para Fleet's Phospho Soda e InKine Pharmaceutical's Visicol ®). O termo "climicamente significativo", tal como aqui utilizado, pretende significar alterações na química do sangue que estão fora dos limites normais superior e inferior da sua gama normal ou outros efeitos desfavoráveis. Estas soluções são hiperosmóticas; ou seja, a concentração de electrólito da solução é muito maior do que a concentração de electrólitos no corpo humano. Produtos disponíveis, tais como Fleet's Phospho Soda e a forma de dosagem sólida, tais como os comprimidos Visicol (saís de fosfato de sódio) são exemplos de preparações de electrólitos de pequeno volume. Todos estes produtos são considerados como provocando distúrbios de electrólitos e desvios dos fluidos clinicamente significativos e perturbações na função cardíaca e renal quando administrados a doentes (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 17 de Setembro de 2001).

Para ultrapassar os riscos e os distúrbios de electrólitos que ocorrem com as preparações de laxantes de pequeno volume, soluções de "lavagem" de grande volume foram desenvolvidas para serem isotónicas. A preparação de um doente para procedimentos cirúrgicos ou de diagnóstico no cólon com um tal produto de lavagem isotónico resultaria em apenas desvios mínimos dos fluidos e electrólitos no doente. GoLytely®, NuLytely® e CoLyte® são exemplos de tais produtos de lavagem de grande volume. Dado que estes produtos de lavagem são isotónicos, o doente experimenta desvios de fluidos e electrólitos não clinicamente significativos mínimos, se é que existem, após a sua administração.

Do que foi dito atrás pode ser constatado que as duas aproximações à lavagem do cólon possuem desvantagens significativas que não foram resolvidas pelas tentativas anteriores. As soluções isotónicas embora não provoquem desvios de fluidos e electrólitos clinicamente significativos são necessariamente de grande volume e difíceis de ingerir pelo doente. As soluções hipertónicas ou formulações não aquosas concentradas são, por vezes, inadequadas para preparar o cólon e, mais importante do que isso, podem provocar desvios de fluidos e de electrólitos

clínicamente significativos, que se sabe já provocaram mortes. Deste modo, é desejável possuir uma formulação de purga do cólon administrada oralmente de pequeno volume que pode ser facilmente e adequadamente administrado e que evita problemas clínicamente significativos e os gastos objectáveis das formulações conhecidas. Pode também verificar-se que é desejável ter uma tal formulação de purga que pode ser administrada sem os grandes volumes necessários em formulação convencionais e que evite outros produtos químicos potencialmente irritantes ou produtos químicos que podem afectar a osmolalidade. Nos quase 20 anos desde o advento das soluções de lavagem do cólon de grande volume, não se teve sucesso na descoberta de uma preparação de limpeza gastrointestinal de pequeno volume que minimize os desvios dos fluidos ou electrólitos. A concentração de produtos de lavagem de grande volume em volumes mais pequenos não alcança a mesma eficácia e não é tão segura. Isto acontece porque os componentes não são solúveis nos pequenos volumes necessários e porque as concentrações são tais que podem ocorrer perigosos desvios dos electrólitos. Um fim da presente pesquisa foi o de desenvolver uma solução de pequeno volume, segura, eficaz e bem tolerada feita de uma alta concentração de sais fracamente absorvíveis que induzem uma catarse da limpeza do cólon após ingestão oral sem alteração clínicamente significativa do nível e equilíbrio de sódio, cloreto, bicarboneto, potássio, cálcio e fosfato ou outros efeitos indesejáveis no receptor.

O documento EP 0298655 refere-se a uma solução aquosa catártica. Em Cittadini G et al., *Clinical Radiology* (1999), volume 54, nr. 3, pp. 160-163, divulga-se uma solução de PEG-electrólito para a lavagem do cólon por via oral.

Sumário do invento

O invento refere-se à matéria tal como definida nas reivindicações em anexo. Descrevem-se agora formulações de dosagem facilmente e adequadamente administradas de purgas do cólon eficazes.

As formulações de purga do cólon descritas proporcionam uma segura e eficaz actividade de purga com mais baixas

dosagens de sal do que os comprimidos de fosfato de sódio, soluções de fosfatos e sulfatos da arte anterior ou combinações destes. Adicionalmente, um volume inferior de fluido é ingerido e não existem desvios clinicamente significativos na química dos electrólitos do corpo.

Esta purga do cólon pode ser administrada com um mínimo de desconforto do doente e é melhor tolerada do que os produtos de purga da arte anterior.

A purga do cólon inclui uma quantidade eficaz de Na_2SO_4 , MgSO_4 e K_2SO_4 . O polietilenoglicol pode ser também, vantajosamente, adicionado à composição de purga do cólon.

Descrição detalhada de uma concretização ilustrativa

Existem dois métodos correntemente utilizados para a lavagem do cólon. Estes são: (1) a lavagem gastrointestinal com 4 litros de uma solução equilibrada que provoca uma absorção ou secreção de água ou electrólitos bruta negligenciável ou (2) ingestão oral de pequenos volumes de soluções concentradas (hipertónicas) de sulfato ou fosfato de sódio, e.g. Fleet Phospho-Soda, ou as formulações não aquosas em comprimido de fosfatos ou sais, todas as quais provocam efeitos clinicamente significativos na química do corpo.

Ensaios clínicos mostraram que a utilização da solução equilibrada de 4 litros era segura e eficaz. Contudo, a aceitação é fraca devido ao grande volume de solução que tem que ser rapidamente ingerido. Adicionalmente, estas soluções de grande volume não são bem toleradas pelos doentes.

A utilização de soluções de fosfato de sódio hipertónicas é também eficaz na limpeza do cólon. Contudo, a utilização de fosfato de sódio hipertónico tem demonstrado que provoca perturbações no equilíbrio dos electrólitos: hiper-fosfatemia, hipocalcemia, equilíbrio positivo do sódio e equilíbrio negativo de potássio. Por exemplo, num estudo publicado a concentração média de fosfato no soro subiu de 2,8 para 6,5 mg/dl (Kolts et al., *Am. J. Gastroenterology*, 88:1218-1223, 1993) e alguns outros doentes desenvolvem-se

concentrações de fosfato no soro tão altas como 11,6 mg/dl (Vanner et al., *Am. J. Gastroenterology*, 85:422-427, 1990). A gama normal de fosfato no soro é geralmente considerada como sendo de 2,6 a 4,5 mg/dl. O potássio no soro caiu também tão baixo quanto 2,9 mEq/l, enquanto a gama normal é de 3,4 a 5,4. Num terceiro estudo publicado, o produto Ca×P subiu de 35 até tão alto como 104, enquanto a gama normal é geralmente de 22-47 (DiPalma et al., *Digestive Diseases and Sciences*, 41:749-753, 1996).

Soluções de limpeza gastrointestinais de fosfato hipertónicas têm também sido associadas a hipocalcemia e hipocalcemia nalguns doentes, resultando em sérios danos e mesmo morte (Ahmed et al., *Am. J. Gastro.* 1998; 91:1261-1262).

Embora a preparação de Fleet Phospho-Soda e outros produtos de lavagens do cólon de fosfato hipertónicos sejam geralmente considerados seguros para a maior parte dos adultos saudáveis, estes apresentam riscos significativos de reacções adversas em doentes com doenças renais, cardíacas ou hepáticas e em doentes mais idosos em que o excesso de absorção de sódio pode ser perigoso. Por causa destes riscos de graves reacções adversas, a função renal e cardíaca deve ser avaliada e o fosfato no soro e o cálcio no soro devem ser cuidadosamente monitorizados em todos os doentes utilizando uma composição de lavagem gástrica de fosfato hipertónica (marcas Fleet e Visicol). Esta monitorização é inconveniente, para além das despesas e não é frequentemente realizada o que resulta em incidentes perigosos (Chan et al., *Can. J. Gastro.* 1997; 11:334-338).

Foi desenvolvida uma formulação de purga do cólon de pequeno volume segura e eficaz que evita os problemas da arte anterior, utilizando sais de sulfato fracamente absorvíveis com uma pequena quantidade de polietilenoglicol. Ao realizar esta investigação, o objectivo foi o de encontrar um bem tolerado produto de purga do cólon administrado oralmente que fosse tão eficaz como os produtos de lavagem de fosfato hipertónicos bem conhecidos, que evitasse os riscos de perturbação do equilíbrio dos electrólitos em doentes.

Verificou-se que as soluções hipertónicas de sais não fosfato são eficazes na produção da purga do cólon. A adição de um agente laxante osmótico, tal como polietilenoglicol, aumenta os resultados de uma purga melhorada e reduz as quantidades de sais requeridos. Dado que são administradas em pequenos volumes, estas formulações são melhor toleradas do que as formulações agora utilizadas. Estas formulações são tão eficazes como as purgas do cólon agora utilizadas, com um risco inferior de reacções adversas.

Misturas de sais sulfato que omitem fosfatos (que são avidamente absorvidos) podem ser eficazes para produzir a purga do cólon. Em particular, formulações compreendendo quantidades eficazes de Na_2SO_4 , MgSO_4 e K_2SO_4 nas quantidades de acordo com as reivindicações 1-4 são eficazes.

A adição de um agente laxante osmótico, tal como polietilenoglicol (PEG), melhora a eficácia das misturas de sais anteriores. Doses de PEG de cerca de 1,0 até cerca de 100 g são eficazes para produzir efeito laxante. Têm sido utilizadas doses de cerca de 34 g de PEG.

Para cada administração a mistura anterior de sais pode ser dissolvida num volume de água adequado. Um volume de menos de um litro de água é bem tolerado pela maioria dos doentes. A mistura é dissolvida em 100 e 500 ml de água. Optimamente, a dose eficaz pode ser dividida e administrada ao doente em duas ou mais administrações ao longo de um período de tempo adequado. Geralmente, 2 doses administradas de porções iguais da dose eficaz, separadas por 6 a 24 horas produzem uma purga satisfatória.

Exemplos

Os sujeitos eram adultos saudáveis com idades entre 18 e 55. Não houve preferências ou exclusões baseadas no seu género ou etnia.

Preparação dietética e ingestão de solução de sal

Cada experiência começa à meia-noite do primeiro dia de um período de estudo de dois dias e foi completado ao meio-

dia do dia seguinte. Os sujeitos não consumiram nenhum alimento ou bebida após a meia-noite do dia 1. A partir das 6 da manhã até às 6 da tarde do dia 1 os sujeitos consumiram uma dieta líquida limpida. Os líquidos limpídos incluíram sumos de fruta sem polpa (maçã, uva branca, limonada), água, caldo límpido ou caldo de carne, café ou chá (sem leite ou creme não lácteo), refrigerantes gaseificados ou não gaseificados, Kool-Aid® (ou outras bebidas com sabor a fruta), gelatina Jell-O® (sem frutos adicionados ou coberturas) e gelados de frutas Pop-Sicles®. Alimentos sólidos, leite e produtos lácteos não são permitidos. Os sujeitos guardaram um registo exacto do que consumiram no dia 1 e foi-lhes pedido para consumirem os mesmos líquidos ao mesmo tempo quando e se o fizeram em estudos subsequentes com uma solução diferente.

Os sujeitos apresentaram-se no laboratório às 6 da tarde do dia 1. às 7 da tarde estes ingeriram a primeira dose da solução de sal concentrada, quer fosse a Fleet Phospho-Soda ou a solução experimental, seguido por 240 ml (8 onças) de água. Também se ingeriram 240 ml (8 onças) de água às 8, 9 e 10 da noite.

Às 5 da manhã do dia 2, foi ingerida uma segunda dose da solução de sal concentrada, seguido por 240 ml (8 onças) de água.

Formulação de Soluções de Sal Concentradas

Juntou-se Fleet Phospho-Soda (C. S. Fleet Co., Inc., Lynchburg, VA 24506), 90 ml, a 240 ml de água para um volume de 330 ml. Metade desta solução diluída foi ingerida pelos sujeitos em duas ocasiões, às 7 da tarde do dia 1 e novamente às 5 da manhã do dia 2. Com base no rótulo do fabricante, os 330 ml da solução Phospho-Soda ingerida continham $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43,2 g) e $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (16,2 g).

As soluções experimentais ingeridas tinham também 330 ml de volume e a sua composição é mostrada nas tabelas abaixo. Todos os sais foram obtidos na Mallinckrodt (Paris, KY 40361) e o Polietilenoglicol (PEG) foi obtido em J. T. Baker (Philipsburg, NJ 08865). Metade de cada solução experimental

foi ingerida pelos sujeitos em duas ocasiões, às 7 da tarde do dia 1 e às 5 da manhã do dia 2.

Tabela 1

A dosagem dos sais ingeridos (mmoles) era a seguinte:

| | Fleet | Soluções Experimentais | | | | |
|---|-------|------------------------|------|-------|-------|-------|
| | | A | B | C | D | E |
| NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O | 313 | 0 | 0 | 157 | 0 | 0 |
| Na ₂ HPO ₄ .7H ₂ O | 60 | 0 | 0 | 30 | 0 | 0 |
| Na ₂ SO ₄ | 0 | 100 | 125 | 142,5 | 142,5 | 142,5 |
| MgSO ₄ | 0 | 100 | 125 | 0 | 142,5 | 142,5 |
| K ₂ SO ₄ | 0 | 0 | 12,5 | 23,75 | 23,75 | 20 |
| KCl | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | |
| KHCO ₃ | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | |

Tabela 2

A concentração dos sais expressa em miliequivalentes era:

| | Fleet | Soluções Experimentais | | | | |
|------------------|-------|------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | A | B | C | D | E |
| Na | 433 | 200 | 250 | 502 | 285 | 285 |
| K | 0 | 10 | 25 | 48 | 48 | 40 |
| Mg | 0 | 200 | 250 | 0 | 285 | 285 |
| SO ₄ | 0 | 400 | 525 | 333 | 618 | 610 |
| PO ₄ | 11,6 | 0 | 0 | 5,8 | 0 | 0 |
| Cl | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HCO ₃ | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A solução E também continha 34 g de polietilenoglicol (PEG).

Observações e medições

O peso corporal foi medido às 6:45 da tarde no dia 1 e ao meio-dia no dia 2. A tensão arterial (deitado e depois de esperar 30 segundos) foi medida a cada duas horas, começando às 6:45 da tarde no dia 1 e acabando às 11:45 da manhã no dia 2. O sangue foi recolhido às 6:45 da tarde do dia 1 e às 6 da manhã, 8 da manhã, 10 da manhã e meio-dia do dia 2. O sangue foi analisado relativamente ao cálcio, sulfato, magnésio, fosfato, sódio, cloreto, potássio, bicarbonato, osmolalidade, albumina, proteína total, BUN, creatinina e hematócrito.

Cada evacuação foi quantitativamente recolhida em recipientes separados e o seu peso e consistência foram medidos. O grau em que a evacuação continha matéria fecal foi classificado utilizando uma escala de 0-5 (0 será semelhante a urina e 5 será uma grande quantidade de material fecal sólido). As evacuações das 7 da tarde (dia 1) até às 5 da manhã (dia 2) foram classificadas: esta classificação representa os efeitos da primeira dose de sais. As evacuações recolhidas das 5 da manhã até ao meio-dia foram recolhidas; esta classificação representa o efeito da segunda dose de sais. A composição em electrólitos dos dois espécimes classificados foi medida (osmolalidade, na, K, Cl, HCO₃, PO₄, SO₄, Ca e Mg).

A urina foi quantitativamente recolhida desde as 6 da manhã até às 6 da tarde no dia 1 (antes da ingestão dos sais) desde as 7 da tarde no dia 1 até às 5 da manhã no dia 2 e desde as 5 da manhã no dia 2 até ao meio-dia no dia 2. A urina foi analisada relativamente a sulfato, fosfato, cálcio, magnésio e electrólitos monovalentes.

Resultados

Os resultados dos estudos são mostrados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3

Análise Fecal e da Urina

| Volume (ml) | INGESTÃO | FECAL | ALTERAÇÃO | URINA DESCARGA (ml) |
|----------------------|----------|-------|-----------|------------------------|
| Phospho-Soda | 1530 | 2403 | -873 | 902 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 1530 | 1510 | 20 | 832 |
| B | 1530 | 2209 | -679 | 789 |
| C | 1530 | 1868 | -338 | 779 |
| D | 1530 | 2202 | -672 | 639 |
| E | 1530 | 2729 | -1199 | 780 |
| Sódio (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 437 | 397 | 40 | -80 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 200 | 198 | 2 | 89 |
| B | 200 | 302 | -102 | 109 |
| C | 502 | 360 | 142 | 169 |
| D | 285 | 331 | -46 | 132 |
| E | 285 | 369 | -84 | 95 |
| Potássio (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 54 | -54 | 29 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 10 | 30 | -20 | 19 |
| B | 20 | 41 | -21 | 21 |
| C | 48 | 34 | 14 | 44 |
| D | 48 | 44 | 4 | 28 |
| E | 40 | 42 | -2 | 24 |
| Cloreto (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 41 | -41 | 42 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 5 | 36 | -31 | 53 |
| B | 0 | 71 | -71 | 82 |
| C | 0 | 21 | -21 | 81 |
| D | 0 | 71 | -71 | 86 |
| E | 0 | 81 | -81 | 62 |
| Bicarbonato (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 19 | -19 | |
| Solução experimental | | | | |
| A | 5 | 38 | -33 | 0 |
| B | 0 | 61 | -61 | 0 |
| C | 0 | 16 | -16 | 0 |
| D | 0 | 89 | -89 | 0 |
| E | 0 | 72 | -72 | 0,9 |

| | | | | |
|----------------------|------|------|------|-----|
| Fósforo (g) | | | | |
| Phospho-Soda | 10,6 | 6,5 | 4,1 | 1,7 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 0 | 0,1 | -0,1 | 0,3 |
| B | 0 | 0,2 | -0,2 | 0,2 |
| C | 5,8 | 2,3 | 3,5 | 0,3 |
| D | 0 | ND | 0 | 0,4 |
| E | 0 | 0,13 | -0,1 | 0,3 |
| Cálcio (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 5 | -5 | 1,7 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 0 | 9 | -9 | 7 |
| B | 0 | 11 | -11 | 5 |
| C | 0 | 3 | -3 | 3 |
| D | 0 | 8 | -8 | 8 |
| E | 0 | 17 | -17 | 6 |
| Magnésio (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 9 | -9 | 1,8 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 200 | 156 | 44 | 6 |
| B | 200 | 193 | 7 | 5 |
| C | 0 | 3 | -3 | 2 |
| D | 285 | 187 | 98 | 7 |
| E | 285 | 239 | 46 | 7 |
| Sulfato (mEq) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 12 | -12 | 11 |
| Solução experimental | | | | |
| A | 400 | 285 | 115 | 65 |
| B | 420 | 370 | 50 | 55 |
| C | 333 | 210 | 123 | 74 |
| D | 618 | 433 | 185 | 63 |
| E | 610 | 478 | 132 | 58 |
| PEG (g) | | | | |
| Phospho-Soda | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Solução experimental | 0 | | | |
| A | 0 | 0 | | |
| B | 0 | 0 | | 0 |
| C | 0 | 0 | | 0 |
| D | 0 | 0 | | 0 |
| E | 34 | 29,1 | | 4,9 |

Tabela 4

Dados de Electrólitos e Minerais no Soro

| | 6:45 tarde | 6:00 manhã | 8:00 manhã | 10:00 manhã | 12:00 meio-dia |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------------|
| Sódio (mEq/l) | | | | | |
| Phospho-Soda | 138 | 141 | 142 | 143 | 143 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 138 | 139 | 140 | ND | ND |
| B | 140 | 142 | 141 | 142 | 142 |
| C | 141 | 142 | 144 | 144 | 144 |
| D | 136 | 139 | 138 | 138 | 138 |
| E | 140 | 141 | 142 | 141 | 142 |
| Potássio (mEq/l) | 4,9 | 3,7 | 3,9 | 4,0 | 3,9 |
| Phospho-Soda | | | | | |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 5,4 | 4,0 | 4,2 | ND | ND |
| B | 5,7 | 4,4 | 4,7 | 4,9 | 4,4 |
| C | 5,5 | 4,2 | 4,6 | 4,6 | 4,5 |
| D | 7,3 | 4,2 | 4,6 | 4,2 | 4,2 |
| E | 4,6 | 4,0 | 4,3 | 4,4 | 4,3 |
| Cloreto (mEq/l) | | | | | |
| Phospho-Soda | 103 | 105 | 107 | 107 | 107 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 107 | 104 | 106 | ND | ND |
| B | 107 | 106 | 108 | 108 | 107 |
| C | 106 | 107 | 109 | 110 | 109 |
| D | 108 | 106 | 107 | 107 | 106 |
| E | 105 | 105 | 107 | 107 | 107 |
| Bicarbonato (mEq/l) | | | | | |
| Phospho-Soda | 23 | 23 | 21 | 22 | 23 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 21 | 23 | 23 | ND | ND |
| B | 20 | 21 | 19 | 21 | 20 |
| C | 23 | 22 | 22 | 22 | 23 |
| D | 24 | 23 | 21 | 21 | 21 |
| E | 23 | 24 | 23 | 22 | 23 |
| Sulfato (mEq/l) | | | | | |
| Phospho-Soda | 1,63 | 1,68 | 1,52 | 1,75 | 1,70 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 1,16 | 1,79 | 1,84 | ND | ND |
| B | 1,92 | 1,75 | 1,83 | 1,58 | 1,83 |
| C | 1,38 | 1,86 | 1,54 | 1,70 | 1,78 |
| D | 0,88 | 1,30 | 1,62 | 1,46 | 1,30 |
| E | 1,36 | 1,85 | 2,01 | 1,87 | 1,62 |

| | | | | | |
|----------------------|------|------|------|-------|------|
| Fósforo (mg/dl) | | | | | |
| Phospho-Soda | 3,3 | 6,5 | 7,9 | 6,3 | 5,4 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 2,6 | 3,1 | 2,8 | ND | ND |
| B | 2,8 | 3,1 | 2,8 | 2,8 | 2,9 |
| C | 3,1 | 5,9 | 6,6 | 5,8 | 4,4 |
| D | 3,2 | 2,7 | 2,7 | 2,7 | 2,8 |
| E | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,2 | 3,2 |
| Cálcio (mg/dl) | | | | | |
| Phospho-Soda | 9,2 | 9,1 | 8,9 | 9,0 | 9,1 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 9,2 | 9,3 | 9,5 | ND | ND |
| B | 9,4 | 9,6 | 9,4 | 9,5 | 9,5 |
| C | 9,4 | 9,3 | 9,3 | 9,2 | 9,5 |
| D | 8,9 | 9,1 | 8,8 | 9,0 | 8,7 |
| E | 9,3 | 9,5 | 9,7 | 9,6 | 9,6 |
| Ca x P | | | | | |
| Phospho-Soda | 30,2 | 59,7 | 70,7 | 565,5 | 48,9 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 23,9 | 28,8 | 26,6 | ND | ND |
| B | 26,3 | 29,8 | 26,3 | 26,6 | 27,6 |
| C | 29,1 | 54,9 | 61,4 | 53,4 | 41,8 |
| D | 28,5 | 24,6 | 23,8 | 24,3 | 24,4 |
| E | 30,9 | 31,5 | 32,2 | 30,4 | 30,3 |
| Magnésio (mg/dl) | | | | | |
| Phospho-Soda | 2,0 | 2,1 | 2,1 | 2,2 | 2,2 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 2,3 | 2,6 | 2,6 | ND | ND |
| B | 2,3 | 2,7 | 2,6 | 2,7 | 2,7 |
| C | 2,3 | 2,4 | 2,3 | 2,3 | 2,4 |
| D | 1,8 | 2,0 | 1,9 | 1,9 | 1,9 |
| E | 2,0 | 2,3 | 2,4 | 2,5 | 2,4 |
| Hematórito | | | | | |
| Phospho-Soda | 40,0 | 42,3 | 41,8 | 43,8 | 43,1 |
| Solução experimental | | | | | |
| A | 38,5 | 39,8 | 39,3 | ND | ND |
| B | 37,8 | 41,1 | 39,8 | 39,5 | 39,5 |
| C | 35,3 | 36,8 | 37,0 | 36,7 | 37,2 |
| D | 37,1 | 39,7 | 40,1 | 40,2 | 40,8 |
| E | 38,8 | 40,8 | 41,7 | 42,8 | 42,9 |

Tal como indicado na Tabela 3, o volume de evacuação foi em média de 2403 ml em três sujeitos que ingeriram a dose padrão de Phospho-Soda. A Tabela 4 mostra que isto estava

associado a uma elevação clinicamente significativa do fosfato no soro, uma queda clinicamente significativa do cálcio no soro, uma elevação clinicamente significativa do produto cálcio×fosfato ($\text{Ca} \times \text{P}$) e uma grande perda do potássio gastrointestinal em bruto de 54 mEq. O potássio no soro também caiu mas geralmente permaneceu na gama normal. Contudo, todos os sujeitos tiveram um equilíbrio negativo do potássio. O fósforo no soro aumentou acentuadamente, bem fora da gama normal.

A solução A continha 100 mmoles de Na_2SO_4 e 100 mmoles de MgSO_4 assim como pequenas quantidades de KCl e KHCO_3 para substituir perdas antecipadas de K, Cl e HCO_3 . Após ingestão da solução A, a quantidade de evacuação era mais pequena (1550) do que a evacuação comparativa com Phospho-Soda (2403 ml).

Para a solução B o K_2SO_4 foi substituído por KCl e KHCO_3 ; os teores de Na_2SO_4 e MgSO_4 aumentaram cada um até 125 mmoles. A produção fecal aumentou com a solução B até 2209 ml, mas tal como mostrado na Tabela 4 as perdas de potássio eram inaceitavelmente elevadas.

O efeito da adição de sais fosfato foi investigado na solução C que continha metade da quantidade de fosfato no protocolo Fleet Phospho-Soda e 142,5 mmoles de Na_2SO_4 . Esta solução resultou em 1868 ml de produção fecal. Contudo, houve uma substancial absorção de sódio a partir desta solução e o produto $\text{Ca} \times \text{P}$ no soro aumentou dramaticamente devido ao fosfato absorvido. Decidiu-se assim que o fosfato devia ser completamente excluído de mais soluções experimentais.

A solução D continha 142,5 mmoles quer de Na_2SO_4 quer de MgSO_4 e 23,75 mmoles de K_2SO_4 . Esta solução resultou num volume de evacuação de 2202 ml, que era ligeiramente inferior (180 ml) ao do controlo. As alterações de electrólitos eram clinicamente insignificantes com esta formulação. Um outro aumento das quantidades ingeridas de sais poderia ser eficaz mas há a preocupação acerca de problemas de gosto.

Para a solução E, PEG 3350 foi adicionado e o teor de K₂SO₄ reduziu ligeiramente em comparação com a solução D. Em dois sujeitos, a solução E produziu uma evacuação média que excedia ligeiramente o controlo de Phospho-Soda e o gosto era aceitável. Esta solução não provocou aumento do produto Ca×P e o seu efeito no equilíbrio do potássio parecia ser próximo de zero. Uma pequena alteração clinicamente insignificante foi verificada para o magnésio, que permanecia dentro da gama normal de 1,4 a 3,1 mg/dl. Alterações no equilíbrio do sódio, cloreto, sulfato e bicarbonato com esta solução foram consideradas como não tendo significado clínico.

Há dois modos de estimar o grau com que os solutos fracamente absorvíveis eram absorvidos pelo intestino. O primeiro envolve a subtracção da produção fecal da ingestão oral. Este método assume que qualquer coisa não excretada na evacuação no final da experiência foi absorvida. Utilizando este método a absorção de fosfato após a ingestão de Fleet Phospho-Soda foi de 4,0 gramas ou 38% da carga de fosfato ingerida.

A absorção do sulfato após ingestão da solução E foi de 165 mEq ou 27% da carga ingerida. Contudo, a concentração de sulfato no soro permaneceu bem abaixo do nível ao qual se formam precipitados de sulfato de cálcio e, por isso, os níveis de cálcio permaneceram inalterados. A absorção do magnésio após ingestão da solução E foi de 66 mEq, ou 23% da carga ingerida. O segundo método que pode ser utilizado envolve alterações na saída dos solutos na urina. Quando a solução sem fosfato foi ingerida (solução E), a excreção de fosfato na urina foi de 0,4 g, enquanto que quando 10,6 g de fosfato foi ingerido (Fleet Phospho-Soda), a excreção de fosfato na urina era de 2,1 g (=1,7 g); deste modo, 16% do fosfato ingerido apareceu na urina recolhida. Através de um cálculo semelhante, 10% do sulfato ingerido e 2% do magnésio ingerido apareceram na urina recolhida. Através de ambos os métodos, a absorção intestinal dos electrólitos ingeridos ocorreu na seguinte ordem de magnitude: P > SO₄ > Mg.

O volume de fluido fecal produzido, a qualidade da limpeza do cólon, os efeitos secundários e a perda de peso

foram semelhantes com a Fleet Phospho-Soda e as Soluções D e E. Ambas as soluções eram desagradáveis de ingerir, mas nenhuma fazia permanecer um sabor desagradável após ingestão. O produto Ca×P maior variou de 62 a 76 com a Phospho-Soda que está muito em excesso do nível em que se formam precipitados de cálcio-fosfato. Para a solução E o valor de Ca×P era de 30 a 37. A preparação de Phospho-Soda provocou uma perda bruta gastrointestinal de 54 mEq de potássio, enquanto que as soluções D e E não provocaram essencialmente perda ou provocaram ganho de potássio.

A concentração de fosfato no soro aumentou mais de 2 vezes após ingestão da Phospho-Soda, enquanto que a concentração de sulfato no soro elevou-se apenas ligeiramente após ingestão da solução E. Não houve alterações significativas da concentração de magnésio no soro.

A solução E contém três sais sulfato (Na_2SO_4 , K_2SO_4 e MgSO_4) assim como polietilenoglicol. O sulfato, magnésio e polietilenoglicol são fracamente absorvidos e a ingestão desta solução induz assim diarreia osmótica. O teor de sódio da solução E é menor do que o teor de sódio da Phospho-Soda e a solução E contém potássio enquanto que a Phospho-Soda não. A solução E e a Fleet Phospho-Soda parecem proporcionar uma limpeza do cólon equivalente. Contudo, em contraste com a Phospho-Soda, a solução E não faz com que a concentração de fosfato no soro suba e não provoca uma perda bruta gastrointestinal de potássio.

Ambas as soluções estavam associadas a aproximadamente 2,5 kg de perda de peso corporal o que pode ser explicado por uma maior perda de água (quer nas evacuações quer na urina) do que a água ingerida pela boca. Para evitar esta perda de peso, os sujeitos necessitariam ingerir 2,5 kg adicionais de água, o que aumentaria a ingestão total de água até aproximadamente 4 litros. Isto pode ser aconselhável para a protecção do volume de fluido corporal, mas poderá tornar o método de limpeza menos atrativo e menos conveniente. Não houve alterações nos sinais vitais dos sujeitos, indicando que as perdas de água corporal observadas provocadas pela ingestão das duas soluções são bem toleradas pelas pessoas normais.

A solução de fosfato de Phospho-Soda e as soluções D e E produzem volumes semelhantes de diarreia osmótica, e a qualidade de limpeza do cólon (avaliada por exame do fluido fecal) com as duas soluções foram semelhantes. Ambas as soluções estarão presumivelmente associadas a algum fluido colônico residual, o que não é um problema durante a colonoscopia uma vez que tal fluido é prontamente aspirado através de lúmen de succão do colonoscópio. Contudo, para colonoscopia virtual é desejável que o cólon esteja seco e para este fim um supositório de Dulcolax é frequentemente empregue pouco depois de se realizar o exame CT.

Pequenas quantidades de cloreto de sódio, cloreto de potássio e ou bicarbonato podem ser adicionados considerando as necessidades dos doentes.

Lisboa, 2011-12-30

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que consiste em um volume entre 100 ml e 500 ml de uma solução aquosa em que a solução compreende entre 2 gramas e 40 gramas de Na_2SO_4 , entre 2 gramas e 20 gramas de MgSO_4 , entre 1 grama e 10 gramas de K_2SO_4 , e entre 0,1 gramas e 50 gramas de PEG.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende 20 gramas de Na_2SO_4 , 20 gramas de MgSO_4 , 3 gramas de K_2SO_4 e 34 gramas de PEG.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, que compreende uma solução aquosa em que a composição compreende 20 gramas de Na_2SO_4 , 20 gramas de MgSO_4 , 3 gramas de K_2SO_4 e 34 gramas de PEG em 330 ml de água.

4. Composição que consiste em um volume entre 100 ml e 500 ml de uma solução aquosa em que a solução compreende entre 2 gramas e 40 gramas de Na_2SO_4 , entre 2 gramas e 20 gramas de MgSO_4 e entre 1 grama e 10 gramas de K_2SO_4 .

Lisboa, 2011-12-30