



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 340 920**

⑮ Int. Cl.:

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03724291 .4**

⑯ Fecha de presentación : **28.04.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1499331**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

⑭ Título: **Solución salina para limpieza de colon.**

⑩ Prioridad: **30.04.2002 US 135857**

⑮ Titular/es: **BRAINTREE LABORATORIES, Inc.**
60 Columbian Street
Braintree, Massachusetts 02185, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2010

⑯ Inventor/es: **Cleveland, Mark, Vb. y**
Fordtran, John S.

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2010

⑯ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 340 920 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Solución salina para limpieza de colon.

5 **Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

10 El presente inventor ha descubierto una nueva formulación purgante del colon concentrada mejorada por combinación de sales inorgánicas y polietilenglicol (PEG) en un pequeño volumen de agua. Esta formulación es eficaz para producir la purgación del colon para preparar el colon para procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico y sorprendentemente no causa los cambios clínicamente significativos en el equilibrio de electrolitos.

15 **Información sobre antecedentes**

20 En la sigmoidoscopia, la colonoscopia, el examen radiográfico y la preparación de pacientes que van a someterse a una cirugía intestinal y otros procedimientos médicos o de diagnóstico en el colon, es importante que el colon se purgue y se limpie minuciosamente. En particular, es esencial que se elimine del colon tanta materia fecal como sea posible para permitir una visualización adecuada de la mucosa intestinal. Esto es importante antes de, por ejemplo, procedimientos de diagnóstico tales como colonoscopia o sigmoidoscopia flexible, exámenes de diagnóstico ampliamente realizados a pacientes de exploración para enfermedades del colon. Además, es importante que los intestinos se limpien minuciosamente para obtener radiografías satisfactorias del colon. La misma condición se aplica también cuando el colon se prepara de forma preoperatoria para una cirugía, donde la eliminación de materiales de desecho fecales es críticamente importante para la seguridad del paciente.

25 Se han desarrollado composiciones administradas por vía oral de gran volumen para su uso como lavados gastrointestinales con fines de diagnóstico o para su uso como laxantes purgantes. Dichas preparaciones administradas por vía oral se formulan habitualmente como soluciones de electrolitos diluidas o isotónicas tales como sulfato sódico, bicarbonato sódico, cloruro sódico y cloruro potásico. Estas composiciones administradas por vía oral son útiles en la limpieza rápida del colon con fines de diagnóstico. Estas formulaciones pueden incluir otros agentes tales como polietilenglicol. Estas formulaciones se han administrado generalmente en una cantidad de aproximadamente cuatro litros como soluciones isotónicas. Una composición de ejemplo es GoLYTELY®, formulada de acuerdo con lo siguiente: polietilenglicol 59 g, sulfato sódico 5,68 g, bicarbonato sódico 1,69 g, cloruro sódico 1,46 g, cloruro potásico 0,745 g y agua para completar un litro (Davis y col. Gastroenterology 1980; 78: 991-995).

30 Los productos disponibles en el mercado que incluyen estas formulaciones utilizan a veces polietilenglicol, un agente osmótico no absorbible, con una mezcla isotónica de electrolitos de reposición, de modo que los pacientes no se deshidraten ni experimenten desplazamientos de electrolitos clínicamente significativos. Debido a que las soluciones 40 son isotónicas, los pacientes tienen que ingerir una cantidad de volumen significativa de estas soluciones, de hasta un vaso de ocho onzas (240 ml) cada diez minutos para un total de 3,79 l (un galón) de líquido, para lograr una purgación eficaz.

45 Se han usado como laxantes sales de fosfato y sulfato sódico cuando se diluyen en una solución concentrada de pequeño volumen (~300 ml) y se toman en dosis diarias del tamaño de una cuchara (15 ml). Un ejemplo de este uso es la Sal de Glauber (que contiene sulfato sódico). Sin embargo, debido a sus pequeños volúmenes, cuando se usan de esta forma no limpian el colon lo suficiente para procedimientos de diagnóstico o quirúrgicos. Además, estas preparaciones de pequeño volumen no contienen polietilenglicol. El sulfato sódico combinado con polietilenglicol y diversas otras sales, administrado en grandes volúmenes (3,79 l -un galón) durante un periodo corto de tiempo es un 50 lavado gastrointestinal eficaz que limpia el colon antes de procedimientos de colonoscopia o quirúrgicos, como se ha descrito anteriormente.

55 El gran volumen necesario para un uso eficaz de este tipo de formulación para lavado se asocia frecuentemente con distensión, náuseas, vómitos y molestias significativas para el paciente. Por lo tanto, aunque generalmente estas formulaciones son eficaces, no se toleran bien.

60 Otro inconveniente de estas preparaciones de la técnica anterior es su sabor salino amargo desagradable. Esto puede promover náuseas y vómitos en pacientes sensibles impidiendo de ese modo su ingestión. Es difícil superar este sabor desagradable, incluso los edulcorantes naturales más comunes tales como glucosa, fructosa, sacarosa y sorbitol podrían cambiar la osmolaridad de estas soluciones administradas por vía oral, dando como resultado desequilibrios electrolíticos potencialmente peligrosos.

65 En un intento por evitar los problemas asociados con los tipos de preparaciones de gran volumen, otros investigadores han utilizado preparaciones que pueden ingerirse constituidas por soluciones acuosas de sales fosfato concentradas. El concentrado de sal fosfato acuoso produce un efecto osmótico tremendo sobre el contenido intraluminal del intestino y, por lo tanto, la evacuación del intestino se produce con un gran flujo de entrada de agua y electrolitos al interior del colon desde el cuerpo. Estas preparaciones de sal fosfato se han desarrollado con el fin de disminuir el volumen necesario en las purgaciones del colon. Una preparación de este tipo está compuesta básicamente por 480 gramos por

litro de fosfato sódico monobásico y 180 gramos por litro de fosfato sódico dibásico en una solución acuosa tamponada estabilizada y se comercializa con el nombre comercial de Fleets PhosphoSoda. TM. Típicamente se requiere que los pacientes tomen dos (2) dosis de tres onzas (90 ml) de esta preparación, separadas por un intervalo de tres a 12 horas para un total de seis onzas (180 ml), que es una reducción significativa en comparación con los grandes volúmenes de 3,79 l (un galón) requeridos por las preparaciones de gran volumen. Además, se han usado formulaciones no acuosas de comprimidos o cápsulas de sulfatos y fosfatos sódicos (Patentes de Estados Unidos 5.997.906, 6.162.464 y 5.616.346).

Se ha demostrado que estas soluciones de sulfato/fosfato de pequeño volumen y formulaciones no acuosas causan

- 10 desplazamientos masivos de líquido y electrolitos, que son clínicamente significativos para el paciente (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 17 septiembre 2001; 2002 Physicians's Desk Reference, información de prescripción para Fleet's Phospho Soda y InKine Pharmaceutical's Visicol®). La expresión "clínicamente significativo", como se usa en este documento, pretenden expresar alteraciones en la química sanguínea que están fuera de los límites normales superior o inferior de su intervalo normal u otros efectos indeseables.
- 15 Estas soluciones son hiperosmóticas; es decir, la concentración de electrolitos de la solución es mucho mayor que la concentración de electrolitos en el cuerpo humano. Productos disponibles como Fleet's Phospho-Soda y la forma farmacéutica sólida tal como los comprimidos Visicol (sales fosfato sódico) son ejemplos de preparaciones de electrolitos de pequeño volumen. Se ha observado que todos estos productos causan alteraciones de electrolitos y desplazamientos de líquido clínicamente significativos, y alteraciones en la función cardíaca y renal cuando se administran a pacientes
- 20 (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 17 septiembre 2001).

Para superar los riesgos y las alteraciones de electrolitos que se producen con las preparaciones laxantes de pequeño volumen, se desarrollaron soluciones "de lavado" de gran volumen que fueran isotónicas. Preparar a un paciente para un procedimiento de diagnóstico o quirúrgico en el colon con un lavado isotónico de este tipo daría como resultado desplazamientos de líquido y electrolitos sólo mínimos en el paciente. GoLyteLy®, NuLyteLy® y CoLyte® son ejemplos de dichos lavados de gran volumen. Debido a que estos lavados son isotónicos, el paciente experimenta desplazamientos de líquido y electrolitos mínimos no clínicamente significativos, si se producen, tras su administración.

- 30 De lo anterior puede observarse que las dos estrategias de lavado del colon tienen inconvenientes significativos que no se han resuelto mediante los intentos anteriores. Las soluciones isotónicas, aunque no causan desplazamientos de líquido o electrolitos clínicamente significativos, son necesariamente de gran volumen y difíciles de ingerir por el paciente. Las soluciones hipertónicas o formulaciones no acuosas concentradas a veces son inadecuadas para preparar el colon y, lo que es más importante, pueden causar desplazamientos de líquido y electrolitos clínicamente significativos
- 35 que se ha sabido que causan muertes. Por lo tanto, es deseable tener una formulación purgante del colon administrada por vía oral de pequeño volumen que puede administrarse fácilmente y de forma conveniente, y que evite los problemas clínicamente significativos y los sabores desagradables de formulaciones conocidas. También puede observarse que es deseable tener una formulación purgante de este tipo que pueda administrarse sin los grandes volúmenes necesarios en formulaciones convencionales y que evite otros compuestos químicos potencialmente irritantes o compuestos
- 40 químicos que podrían afectar a la osmolaridad. En los casi 20 años desde la llegada de las soluciones de lavado del colon de gran volumen no se ha tenido éxito en el descubrimiento de una preparación de limpieza gastrointestinal de pequeño volumen eficaz que minimice los desplazamientos de líquido o electrolitos. La concentración de los lavados de gran volumen en volúmenes más pequeños no logra la misma eficacia y no es segura. Esto se debe a que los componentes no son solubles en los pequeños volúmenes necesarios y porque las concentraciones son tales que podrían producirse desplazamientos de electrolitos peligrosos. Un objetivo del presente estudio era desarrollar una solución de pequeño volumen eficaz y bien tolerada compuesta por una alta concentración de sales escasamente absorbibles que inducen una purgación de limpieza del colon después de su ingestión oral sin una alteración clínicamente significativa del equilibrio y del nivel de sodio, cloruro, bicarbonato, potasio, calcio y fosfato, u otros efectos indeseables en el destinatario.
- 45

- 50 55 El documento EP0396165 se refiere a una composición farmacéutica administrada por vía oral para su uso en lavados gastrointestinales, en particular para su uso diagnóstico o como laxante purgante. El documento WO 00/44240 se refiere al tratamiento de espasmos intestinales y cólicos en caballos y otros vertebrados. El documento EP 0 900 562 describe una solución de lavado para el tracto intestinal. El documento JP 01 132527 se refiere a una solución de lavado intestinal. El documento EP 0 298 655 se refiere a una solución purgante acuosa.

Sumario de la invención

- 60 La invención se refiere a la materia objeto como se define en las reivindicaciones adjuntas. El presente inventor desvela ahora formulaciones de dosificación administrada fácilmente y de forma convenientes de purgantes de colon eficaces.

- 65 Las formulaciones purgantes de colon desveladas proporcionan una actividad purgante segura y eficaz a dosificaciones menores de sales que los comprimidos de fosfato sódico, soluciones de fosfatos y sulfatos o combinaciones de los mismos de la técnica anterior. Además, se ingiere un menor volumen de líquido y no se producen cambios clínicamente significativos en la química de los electrolitos corporales.

ES 2 340 920 T3

Este purgante del colon puede administrarse con una cantidad mínima de molestias para el paciente y se tolera mejor que los purgantes de la técnica anterior.

5 El purgante del colon incluye una cantidad eficaz de Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 . También puede añadirse ventajosamente polietilenglicol a la composición purgante del colon.

Descripción detallada de una realización ilustrativa

10 Existen dos procedimientos usados en la actualidad para el lavado del colon. Estos son: (1) lavado gastrointestinal con 4 litros de una solución equilibrada que causa una absorción o secreción neta de agua o electrolitos insignificante o (2) ingestión oral de pequeños volúmenes de soluciones de fosfato sódico o sulfato concentrado (hipertónico), por ejemplo, Fleet Phospho-Soda, o las formulaciones no acuosas de comprimidos de fosfatos o sales, causando todos efectos clínicamente significativos sobre la química corporal.

15 Los ensayos clínicos han demostrado que el uso de la solución equilibrada de 4 litros es seguro y eficaz. Sin embargo, la conformidad es escasa debido al gran volumen de solución que debe ingerirse rápidamente. Además, estas soluciones de gran volumen no se toleran bien por los pacientes.

20 El uso de las soluciones de fosfato sódico hipertónicas también es eficaz en la limpieza del colon. Sin embargo, se ha demostrado que el uso de fosfato sódico hipertónico causa una alteración en el equilibrio de electrolitos incluyendo: hiperfosfatemia, hipocalcemia, equilibrio de sodio positivo y equilibrio de potasio negativo. Por ejemplo, en un estudio publicado la concentración promedia de fosfato sérico aumentaba de 2,8 a 6,5 mg/dl (Kolts y col., Am. J. Gastroenterology, 88: 1218-1223, 1993), y algunos otros pacientes desarrollaron concentraciones de fosfato en suero tan altas como de 11,6 mg/dl (Vanner y col., Am. J. Gastroenterology 85: 422-427, 1990). Generalmente se considera 25 que el intervalo normal de fosfato en suero es de 2,6 a 4,5 mg/dl. Además, el potasio en suero disminuía hasta un nivel tan bajo como de 2,9 mEq/l, mientras que el intervalo normal es de 3,4 a 5,4. En un tercer estudio publicado, el producto de $\text{Ca} \times \text{P}$ aumentaba de 35 a tanto como 104, mientras que generalmente el intervalo normal es de 22-47 (DiPalma y col., Digestive Diseases and Sciences, 41: 749-753, 1996).

30 Las soluciones de limpieza gastrointestinal de fosfato hipertónicas también se han asociado con hipocalcemia e hipocalcemia en algunos pacientes, dando como resultado lesiones graves e incluso muerte (Ahmed y col. Am. J. Gastro. 1998; 91: 1261-1262).

35 Aunque la preparación de Fleet Phospho-Soda y otros lavados de colon de fosfato hipertónicos se consideran en general seguros para la mayoría de adultos sanos, representan riesgos significativos de reacciones adversas en pacientes con enfermedades renales, cardíacas o hepáticas y pacientes de edad avanzada, en los que una absorción de sodio en exceso podría ser peligrosa. Debido a estos riesgos de reacciones adversas graves, debería evaluarse la función renal y cardíaca y debería controlarse cuidadosamente el fosfato en suero y el calcio en suero en todos los pacientes que 40 usen una composición de lavado gástrico de fosfato hipertónico (ficha técnica de Fleet y Visicol). Este control es poco práctico, se añade al coste y rara vez se realiza, dando como resultado incidentes peligrosos (Chan y col. Can. J. Gastro 1997; 11: 334-338).

45 El presente inventor ha descubierto una formulación purgante de colon de pequeño volumen segura y eficaz que evita los problemas de la técnica anterior, usando sales de sulfato escasamente absorbibles con una pequeña cantidad de polietilenglicol. En la realización de esta investigación, el objetivo del presente inventor era descubrir un purgante de colon administrado por vía oral bien tolerado que fuera tan eficaz como los lavados de fosfato hipertónicos bien conocidos, que evitara los riesgos de una alteración del equilibrio de los electrolitos en pacientes.

50 El presente inventor ha descubierto que las soluciones hipertónicas de sales no fosfato son eficaces para producir la purgación del colon. La adición de un agente laxante osmótico tal como polietilenglicol mejora los resultados en una purgación mejorada y reduce las cantidades de sales necesarias. Debido a que se administran en volúmenes pequeños, estas formulaciones se toleran mejor que las formulaciones que se usan en la actualidad. Estas formulaciones son tan eficaces como los purgantes del colon usados en la actualidad, con un menor riesgo de reacciones adversas.

55 Las mezclas de sales de sulfato que omiten fosfatos (que se absorben con avidez) pueden ser eficaces para producir la purgación del colon. En particular, son eficaces formulaciones que comprenden cantidades eficaces de Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 en las cantidades de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 y 7.

60 La adición de un agente laxante osmótico tal como polietilenglicol (PEG) mejora la eficacia de las mezclas de sales anteriores. Dosis de PEG de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 g son eficaces para producir el efecto laxante. Dosis de aproximadamente 10,0 g a aproximadamente 50 g de PEG han demostrado ser eficaces. Se ha usado una dosis de aproximadamente 34 g de PEG.

65 Para facilitar la administración, la mezcla anterior de sales puede disolverse en un volumen de agua conveniente. Un volumen de menos de un litro de agua se tolera bien por la mayoría de los pacientes. La mezcla se disuelve en 100 y 500 ml de agua. De forma óptima, la dosis eficaz puede dividirse y administrarse al paciente en dos o más administraciones a lo largo de un periodo de tiempo apropiado. En general, 2 dosis administradas de porciones equivalentes de la dosis eficaz, separadas por de 6 a 24 horas producen una purgación satisfactoria.

Ejemplos

Por lo demás, los sujetos eran adultos sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 55 años. No había preferencias ni exclusiones basándose en el género o los antecedentes étnicos.

5

Preparación Dietética e Ingestión de Solución Salina

10 Cada experimento comenzó a medianoche el primer día de un periodo de estudio de dos días y se completó a mediodía del día siguiente. Los sujetos no consumieron ningún alimento ni bebida después de la medianoche del día 1. Desde las 6 de la mañana hasta las 6 de la tarde del día 1 los sujetos consumieron una dieta líquida clara. Los líquidos claros incluían zumos de frutas colados sin pulpa (manzana, uva blanca, limonada), agua, caldo claro o caldo corto, café o té (sin leche ni crema de leche ni láctea), bebidas refrescantes carbonatadas y no carbonatadas, Kool-Aid® (u otras bebidas de frutas aromatizadas), gelatina Jell-O® (sin frutas ni recubrimientos añadidos) y helados de frutas en palito Pop-Sicles®. No se permiten alimentos sólidos, leche ni productos lácteos. Los sujetos mantuvieron un registro exacto de lo que consumieron el día 1 y se les pidió que consumieran los mismos líquidos a las mismas horas si y cuando realizaron estudios posteriores con una solución diferente.

20 Los sujetos informaron al laboratorio a las 6 de la tarde del día 1. A las 7 de la tarde ingirieron la primera dosis de solución salina concentrada, Fleet Phospho-Soda o la solución experimental, seguida de 240 ml (8 onzas) de agua. También se ingirieron 240 ml (ocho onzas) de agua a las 8, 9 y 10 de la tarde.

25 A las 5 de la mañana del día 2, se ingirió una segunda dosis de la solución salina concentrada, seguida de 240 ml (8 onzas) de agua.

25

Formulación de Soluciones Salinas Concentradas

30 Se añadió Fleet Phospho-Soda (C. S. Fleet Co., Inc., Lynchburg, VA 24506), 90 ml, a 240 ml de agua para un volumen de 330 ml. La mitad de esta solución diluida se ingirió por los sujetos en dos ocasiones, a las 7 de la tarde del día 1 y de nuevo a las 5 de la mañana del día 2. Basándose en la etiqueta del fabricante, los 330 ml de solución Phospho-Soda ingerida contenían $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43,2 g) y $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (16,2 g).

35 Las soluciones experimentales ingeridas también eran de un volumen de 330 ml y su composición se muestra en las tablas a continuación. Todas las sales se obtuvieron de Mallinckrodt (Paris, KY 40361) y el Polietilenglicol (PEG) se obtuvo de J. T. Baker (Phillipsburg, NJ 08865). Los sujetos ingirieron la mitad de cada solución experimental en dos veces, a las 7 de la tarde del día 1 y a las 5 de la mañana del día 2.

40

TABLA 1

La dosificación de sales ingeridas (moles) era la siguiente:

45

Soluciones Experimentales

		Fleet	A	B	C	D	E
50	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	313	0	0	157	0	0
	$\text{Na}_2\text{BPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	60	0	0	30	0	0
	Na_2SO_4	0	100	125	142,5	142,5	142,5
55	MgSO_4	0	100	125	0	142,5	142,5
	K_2SO_4	0	0	12,5	23,75	23,75	20
	KCl	0	5	0	0	0	
60	KHCO_3	0	5	0	0	0	

65

ES 2 340 920 T3

TABLA 2

La concentración de las sales expresada en miliequivalentes era:

5

Soluciones Experimentales

		Fleet	A	B	C	D	E
10	Na	433	200	250	502	285	285
	K	0	10	25	48	48	40
15	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
20	Cl	0	5	0	0	0	0
	HCO ₃	0	5	0	0	0	0

La solución E también contenía 34 g de Polietilenglicol (PEG).

25

Observaciones y Mediciones

30 Se midió el peso corporal a las 6:45 de la tarde del día 1 y a mediodía del día 2. Se midió la presión arterial (en posición tumbada y después de estar de pie durante 30 segundos) cada dos horas, comenzando a la 6:45 de la tarde el día 1 y terminando a las 11:45 de la mañana del día 2. Se extrajo sangre a las 6:45 de la tarde el día 1 y a las 6 de la mañana, 8 de la mañana, 10 de la mañana y 12 del mediodía el día 2. Se analizó la sangre para determinar el calcio, el sulfato, el magnesio, el fosfato, el sodio, el cloruro, el potasio, el bicarbonato, la osmolaridad, la albúmina, la proteína total, el BUN, la creatinina y el hematocrito.

35

40 Cada deposición se recogió cuantitativamente en recipientes separados y se midió su peso y su consistencia. Se calificó el grado en el que las heces contenían material fecal usando una escala de 0-5 (0 sería similar a orina, 5 sería una gran cantidad de material fecal sólido). Las heces recogidas desde las 7 de la tarde (día 1) hasta las 5 de la mañana (día 2) se combinaron: esta combinación representa los efectos de la primera dosis de sales. Las heces recogidas desde las 5 de la mañana hasta las 12 del mediodía se combinaron; esta combinación representa el efecto de la segunda dosis de sales. Se midió la composición de electrolitos de las dos muestras combinadas (osmolaridad, Na, K, Cl, HCO₃, PO₄, SO₄, Ca y Mg).

45

La orina se recogió cuantitativamente desde las 6 de la mañana hasta las 6 de la tarde el día 1 (antes de la ingestión de las sales), desde las 7 de la tarde del día 1 hasta las 5 de la mañana del día 2 y desde las 5 de la mañana del día 2 hasta las 12 del mediodía del día 2. La orina se analizó para determinar el sulfato, fosfato, calcio, magnesio y los electrolitos monovalentes.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 340 920 T3

Resultados

Los resultados del estudio se muestran en las tablas 3 y 4.

5

TABLA 3
Análisis Fecal y de Orina

10

			FECAL	ORINA
15	Volumen (ml)	Aportación	Eliminación	Cambio
	Phospho-Soda	1530	2403	-873
	Solución Experimental			902
20	A	1530	1510	20
	B	1530	2209	-679
	C	1530	1868	-338
25	D	1530	2202	-672
	E	1530	2729	-1199
30	Sodio (mEq)			
	Phospho-Soda	437	397	40
	Solución Experimental			-80
	A	200	198	2
35	B	200	302	-102
	C	502	360	142
40	D	285	331	-46
	E	285	369	-84
45	Potasio (mEq)			
	Phospho-Soda	0	54	-54
	Solución Experimental			29
	A	10	30	-20
50	B	20	41	-21
	C	48	34	14
	D	48	44	4
55				28

60

65

ES 2 340 920 T3

			FECAL	ORINA
	Volumen (ml)	Aportación	Eliminación	Cambio
5	E	40	42	-2
	Cloruro (mEq)			
	Phospho-Soda	0	41	-41
10	Solución Experimental			
	A	5	36	-31
	B	0	71	-71
15	C	0	21	-21
	D	0	71	-71
20	E	0	81	-81
	Bicarbonato (mEq)			
	Phospho-Soda	0	19	-19
25	Solución Experimental			
	A	5	38	-33
	B	0	61	-61
30	C	0	16	-16
	D	0	89	-89
35	E	0	72	-72
	Fósforo (g)			
	Phospho-Soda	10,6	6,5	4,1
40	Solución Experimental			
	A	0	0,1	-0,1
	B	0	0,2	-0,2
45	C	5,8	2,3	3,5
	D	0	ND	0
	E	0	0,13	-0,1
50	Calcio (mEq)			
	Phospho-Soda	0	5	-5
55	Solución Experimental			
	A	0,9-9,7		
	B	0	11	-11
	C	0,3-3,3		
60	D	0,8-8,8		
	E	0	17	-17
				6

ES 2 340 920 T3

			FECAL		ORINA	
			Aportación	Eliminación	Cambio	Eliminación (ml)
5		Volumen (ml)				
		Magnesio (mEq)				
		Phospho-Soda	0	9	-9	1,8
		Solución Experimental				
10		A	200	156	44	6
		B	200	193	7	5
		C	0	3	-3	2
15		D	285	187	98	7
		E	285	239	46	7
20		Sulfato (mEq)				
		Phospho-Soda	0	12	-12	11
		Solución Experimental				
25		A	400	285	115	65
		B	420	370	50	55
		C	333	210	123	74
30		D	618	433	185	63
		E	610	478	132	58
		PEG (g)				
35		Phospho-Soda	0	0	0	0
		Solución Experimental	0			
		A	0	0		
40		B	0	0		0
		C	0	0		0
		D	0	0		0
45		E	34	29,1		4,9

TABLA 4

Datos de Electrolitos y Minerales en Suero

			6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
55		Sodio (mEq/l)					
		Phospho-Soda	138	141	142	143	143
		Solución Experimental					
60		A	138	139	140	ND	ND
		B	140	142	141	142	142
		C	141	142	144	144	144
65		D	136	139	138	138	138

ES 2 340 920 T3

		6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
Sodio (mEq/l)						
5	E	140	141	142	141	142
Potasio (mEq/l)						
10	Phospho-Soda	4,9	3,7	3,9	4,0	3,9
Solución Experimental						
15	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
20	D	7,3	4,2	4,6	4,2	4,2
	E	4,6	4,0	4,3	4,4	4,3
Cloruro (mEq/l)						
25	Phospho-Soda	103	105	107	107	107
Solución Experimental						
	A	107	104	106	ND	ND
	B	107	106	108	108	107
30	C	106	107	109	110	109
	D	108	106	107	107	106
	E	105	105	107	107	107
35	Bicarbonato (mEq/l)					
	Phospho-Soda	23	23	21	22	23
Solución Experimental						
40	A	21	23	23	ND	ND
	B	20	21	19	21	20
45	C	23	22	22	22	23
	D	24	23	21	21	21
	E	23	24	23	22	23
50	Sulfato (mEq/l)					
	Phospho-Soda	1,63	1,68	1,52	1,75	1,70
Solución Experimental						
55	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
60	D	0,88	1,30	1,62	1,46	1,30
	E	1,36	1,85	2,01	1,87	1,62

ES 2 340 920 T3

		6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
5	Sodio (mEq/l)					
10	Fósforo (mg/dl)					
15	Phospho-Soda	3,3	6,5	7,9	6,3	5,4
20	Solución Experimental					
25	A	2,6	3,1	2,8	ND	ND
30	B	2,8	3,1	2,8	2,8	2,9
35	C	3,1	5,9	6,6	5,8	4,4
40	D	3,2	2,7	2,7	2,7	2,8
45	E	3,3	3,3	3,3	3,2	3,2
50	Calcio (mg/dl)					
55	Phospho-Soda	9,2	9,1	8,9	9,0	9,1
60	Solución Experimental					
5	A	9,2	9,3	9,5	ND	ND
10	B	9,4	9,6	9,4	9,5	9,5
15	C	9,4	9,3	9,3	9,2	9,5
20	D	8,9	9,1	8,8	9,0	8,7
25	E	9,3	9,5	9,7	9,6	9,6
30	CaxP (mEq)					
35	Phospho-Soda	30,2	59,7	70,7	56,5	48,9
40	Solución Experimental					
45	A	23,9	28,8	26,6	ND	ND
50	B	26,3	29,8	26,3	26,6	27,6
55	C	29,1	54,9	61,4	53,4	41,8
60	D	28,5	24,6	23,8	24,3	24,4
5	E	30,9	31,5	32,2	30,4	30,3
10	Magnesio (mg/dl)					
15	Phospho-Soda	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2
20	Solución Experimental					
25	A	2,3	2,6	2,6	ND	ND
30	B	2,3	2,7	2,6	2,7	2,7
35	C	2,3	2,4	2,3	2,3	2,4
40	D	1,8	2,0	1,9	1,9	1,9
45	E	2,0	2,3	2,4	2,5	2,4
50	Hematocrito					

ES 2 340 920 T3

6:45 PM 6:00 AM 8:00 AM 10 AM 12:00 PM

		6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
Sodio (mEq/l))						
5	Phospho-Soda	40,0	42,3	41,8	43,8	43,1
Solución Experimental						
10	A	38,5	39,8	39,3	ND	ND
15	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

Como se indicaba en la tabla 3, el volumen promedio de heces era de 2403 ml en tres sujetos que ingirieron la dosis patrón de Phospho-Soda. La tabla 4 muestra que esto se asociaba con un aumento clínicamente significativo del fosfato en suero, una disminución clínicamente significativa del calcio en suero, un aumento clínicamente significativo del producto de calcio x fosfato en suero (Ca x P) y una gran pérdida gastrointestinal neta de potasio de 54 mEq. El potasio en suero también disminuyó, pero generalmente se mantenía en el intervalo normal. Sin embargo, todos los sujetos tenían un equilibrio neto negativo en el potasio. El fósforo en suero aumentaba notablemente, bien fuera del intervalo normal.

La solución A contenía 100 mmoles de Na_2SO_4 y 100 mmoles de MgSO_4 , así como pequeñas cantidades de KCl y KHCO_3 para sustituir las pérdidas previstas de K , Cl y HCO_3 . Después de la ingestión de la solución A, la eliminación de heces (1500) distaba poco de la eliminación de referencia con Phospho-Soda (2403 ml).

Para la solución B, el K_2SO_4 sustituyó al KCl y KHCO_3 ; los contenidos de Na_2SO_4 y MgSO_4 se aumentaron hasta 125 mmoles cada uno. La eliminación fecal aumentó con la solución B hasta 2209 ml, pero como se muestra en la tabla 4, las pérdidas de potasio eran inaceptablemente elevadas.

El efecto de añadir sales fosfato se investigó en la solución C, que contenía la mitad de la cantidad de fosfato en el protocolo de Fleet Phospho-Soda y 142,5 mmoles de Na_2SO_4 . Esta solución daba como resultado 1868 ml de eliminación fecal. Sin embargo, se producía una absorción neta de sodio sustancial a partir de esta solución y el producto de Ca x P en suero aumentaba drásticamente debido al fosfato absorbido. Por lo tanto, los presentes inventores decidieron que el fosfato debía excluirse completamente de soluciones experimentales adicionales.

La solución D contenía 142,5 mmoles tanto de Na_2SO_4 como de MgSO_4 y 23,75 mmoles de K_2SO_4 . Esta solución dio como resultado un volumen de heces de 2202 ml, que distaba ligeramente (180 ml) del de referencia. Los cambios electrolíticos eran clínicamente insignificantes con esta formulación. Probablemente, un aumento adicional en las cantidades de sales ingeridas sería eficaz, pero los presentes inventores estaban preocupados por los problemas relacionados con el sabor.

Para la solución E, se añadió PEG 3350 y se redujo ligeramente el contenido de K_2SO_4 en comparación con la solución D. En dos sujetos, la solución E produjo un promedio de eliminación fecal que superaba ligeramente la de referencia con Phospho-Soda, y el sabor era aceptable. Esta solución no causaba aumentos en el producto de Ca x P y su efecto sobre el equilibrio de potasio parecía ser próximo a cero. Se observó un pequeño cambio clínicamente insignificante para el magnesio, que se mantenía dentro del intervalo normal de 1,4 a 3,1 mg/dl. Se consideró que los cambios en el equilibrio del sodio, cloruro, sulfato y bicarbonato con esta solución no eran clínicamente significativos.

Existen dos formas para estimar el grado en el que se absorbían por el intestino los solutos escasamente absorbibles. La primera implica la resta de la eliminación fecal de la aportación oral. Este procedimiento asume que se absorbía cualquier cosa que no se excretara en las heces al final del experimento. Usando este procedimiento, la absorción de fosfato después de la ingestión de Fleet Phospho-Soda era de 4,0 g o del 38% de la carga de fosfato ingerida.

La absorción de sulfato después de la ingestión de solución E era de 165 mEq o del 27% de la carga ingerida. Sin embargo, la concentración de sulfato en suero permanecía muy por debajo del nivel al que se forman precipitados de sulfato de calcio, por lo tanto los niveles de calcio permanecían sin cambios. La absorción de magnesio después de la ingestión de solución E era de 66 mEq o del 23% de la carga ingerida. El segundo procedimiento que puede usarse implica cambios en la eliminación por orina de los solutos. Cuando se ingería una solución sin fosfato (solución E), la excreción de fosfato en orina era de 0,4 g, mientras que cuando se ingerían 10,6 g de fosfato (Fleet Phospho-Soda), la excreción de fosfato en orina era de 2,1 g (= 1,7 g); por lo tanto, el 16% del fosfato ingerido aparecía en la orina recogida. Mediante un cálculo similar, el 10% del sulfato ingerido y el 2% del magnesio ingerido aparecían en la orina recogida. Mediante ambos procedimientos, la absorción intestinal de los electrolitos ingeridos se producía en el orden de magnitud siguiente: $\text{P} > \text{SO}_4 > \text{Mg}$.

ES 2 340 920 T3

El volumen de eliminación líquida fecal, la calidad de limpieza del colon, los efectos secundarios y la pérdida de peso eran similares con el Fleet Phospho-Soda y las Soluciones D y E. Ambas soluciones eran desagradables de ingerir pero ninguna dejaba un mal regusto. El producto de Ca x P mayor observado variaba de 62 a 76 con el Phospho-Soda, que supera con creces el nivel al que forma precipitados de fosfato de calcio. Para la solución E, el CaXP era de 30 a 37. La preparación de Phospho-Soda causaba una pérdida gastrointestinal neta de 54 mEq de potasio, mientras que las soluciones D y E esencialmente no causaban pérdidas ni aumento de potasio.

La concentración de fosfato en suero aumentaba más de 2 veces después de la ingestión de Phospho-Soda, mientras que la concentración de sulfato en suero aumentaba sólo ligeramente después de la ingestión de solución E. No había cambios significativos en la concentración de magnesio en suero.

La solución E contiene tres sales de sulfato (Na_2SO_4 , K_2SO_4 y MgSO_4) así como polietilenglicol. El sulfato, el magnesio y el polietilenglicol apenas se absorben y la ingestión de esta solución induce por lo tanto una diarrea osmótica. El contenido de sodio de la solución E es menor que el contenido de sodio del Phospho-Soda y la solución E contiene potasio mientras que el Phospho-Soda no lo contiene. La solución E y el Fleet Phospho-Soda parecen proporcionar una limpieza de colon equivalente. Sin embargo, al contrario que el Phospho-Soda, la solución E no provoca un aumento de la concentración de fosfato en suero y no causa una pérdida gastrointestinal neta de potasio.

Ambas soluciones se asociaron con una pérdida de aproximadamente 2,5 kg de peso corporal, que puede explicarse por una mayor eliminación de agua (tanto en heces como en orina) que la ingestión de agua por la boca. Para evitar esta pérdida de peso, los sujetos deberían ingerir 2,5 kg de agua adicionales que aumentarían la ingestión total de agua hasta aproximadamente 4 litros. Esto podría ser aconsejable para la protección del volumen de líquido corporal, pero haría al procedimiento de limpieza menos atractivo y menos conveniente. No se produjeron cambios en las constantes vitales de los sujetos, indicando que las pérdidas de agua corporal observadas causadas por la ingestión de las dos soluciones se toleraban bien por personas normales.

La solución de fosfato de Phospho-Soda y las soluciones D y E producían volúmenes similares de diarrea osmótica y la calidad de limpieza del colon (a juzgar por el examen del líquido fecal) era similar con las dos soluciones. Presumiblemente, ambas soluciones estarán asociadas con cierto líquido residual en colon, que no supone un problema durante la colonoscopia puesto que dicho líquido se aspira fácilmente por medio de la luz de succión del colonoscopio. Sin embargo, para la colonoscopia virtual es deseable que el colon esté seco, y con este fin se emplea a menudo un suppositorio Ducolax poco antes de que se realice la exploración de TC.

Pueden añadirse pequeñas cantidades de cloruro sódico, cloruro potásico y/o bicarbonato en función de las necesidades del paciente.

40

45

50

55

60

65

ES 2 340 920 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para su uso en la inducción de la purgación del colon de un paciente, constituida por un volumen de entre 100 ml y 500 ml de una solución acuosa, en la que la solución comprende entre 2 gramos y 40 gramos de Na₂SO₄, entre 2 gramos y 20 gramos de MgSO₄, entre 1 gramo y 10 gramos de K₂SO₄ y entre 0,1 gramos y 50 gramos de PEG.
- 10 2. Una composición para su uso en la inducción de la purgación del colon de un paciente de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende 20 gramos de Na₂SO₄, 20 gramos de MgSO₄, 3 gramos de K₂SO₄ y 34 gramos de PEG.
- 15 3. Una composición para su uso en la inducción de la purgación del colon de un paciente que comprende una solución acuosa, en la que la composición comprende 20 gramos de Na₂SO₄, 20 gramos de MgSO₄, 3 gramos de K₂SO₄ y 34 gramos de PEG en 330 ml de agua.
- 20 4. El uso de una composición de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la inducción de la purgación del colon en un paciente, en el que dicha composición es para ser administrada por vía oral.
- 25 5. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la composición comprende 20 gramos de Na₂SO₄, 20 gramos de MgSO₄, 3 gramos de K₂SO₄ y 34 gramos de PEG en 330 ml de agua.
- 30 6. El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha composición es para ser administrada en dos o más dosis dentro de un periodo de tratamiento.
7. Una composición para su uso en la inducción de la purgación del colon de un paciente constituida por un volumen de entre 100 ml y 500 ml de una solución acuosa, en el que la solución comprende entre 2 gramos y 40 gramos de Na₂SO₄, 2 gramos y 20 gramos de MgSO₄ y entre 1 gramo y 10 gramos de K₂SO₄.
- 35 8. El uso de una composición de la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para la inducción de la purgación del colon en un paciente, en el que dicha composición es para ser administrada por vía oral.

35

40

45

50

55

60

65