

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 890**

51 Int. Cl.:

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2003 E 10182219 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2292244**

54 Título: **Solución salina para limpieza del colon**

30 Prioridad:

30.04.2002 US 135857

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.02.2014

73 Titular/es:

**BRAINTREE LABORATORIES, INC. (100.0%)
60 Columbian Street
Braintree, MA 02185, US**

72 Inventor/es:

**CLEVELAND, MARK y
FORDTRAN, JOHN S.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 441 890 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 del colon

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 El inventor ha descubierto una formulación purgante del colon concentrada mejorada nueva elaborada 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 cambios clínicamente significativos en el equilibrio de electrolitos.

Información sobre antecedentes

- 10 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 sigmoidoscopia flexible o colonoscopia, exámenes de diagnóstico
15 ampliamente realizados para explorar pacientes en busca de 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 preparara de forma preoperatoria para una cirugía, donde la eliminación de materiales de desecho fecales es críticamente importante para la seguridad del paciente.

- 20 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 diluidas o isotónicas de electrolitos 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 diagnósticos. Estas formulaciones pueden incluir otros agentes tales como polietilenglicol. Estas formulaciones se han administrado generalmente en una cantidad de
25 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 electrolíticos clínicamente significativos. Debido a que las soluciones son isotónicas, los pacientes tienen que ingerir una cantidad de volumen significativa de estas soluciones, de hasta un vaso de 240 ml (ocho onzas) cada diez minutos para un total de 3,79 l (un galón) de fluido, para lograr purgación eficaz.

- 35 Se han usado como laxantes sales de fosfato y sulfato sódico cuando se diluyen en una solución concentrada de volumen pequeño (~ 300 ml) y se toman en dosis diarias del tamaño de una cucharada sopera (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
40 polietilenglicol y diversas otras sales, administrado en grandes volúmenes (3,79 l (un galón)) durante un periodo corto de tiempo es un lavado gastrointestinal eficaz que limpia el colon antes de procedimientos de colonoscopia o quirúrgicos, como se describió anteriormente.

- 45 El gran volumen necesario para 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.

- 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 la 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
50 desequilibrios electrolíticos potencialmente peligrosos.

En un intento por evitar los problemas asociados con los tipos de preparaciones de gran volumen, otros investigadores han utilizado preparaciones que pueden ingerirse que consisten en soluciones acuosas de sales de fosfato concentradas. El concentrado de sal fosfato acuoso produce un efecto osmótico tremendo sobre los

5 contenidos intraluminales 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 sales de fosfato se han
 desarrollado con el fin de disminuir el volumen requerido 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
 10 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 90 ml (tres onzas)
 de esta preparación, separadas por un intervalo de tres a 12 horas para un total de 180 ml (seis onzas), lo que es
 una reducción significativa en comparación con los grandes volúmenes de 3,79 l (1 galón) requeridos por las
 preparaciones de volumen alto. Además, se han usado formulaciones de comprimidos o cápsulas no acuosas de
 15 fosfatos y sulfatos sódicos (Patentes de Estados Unidos 5.997.906, 6.162.464 y 5.616.346).

Se ha mostrado que estas soluciones de sulfatos/fosfatos de pequeño volumen y formulaciones no acuosas causan
 desplazamientos electrolíticos y de fluidos masivos 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
 15 expresión "clínicamente significativo", como se usa en el presente documento, pretende expresar alteraciones en la
 química de la sangre que están fuera de los límites superiores o inferiores normales de su intervalo normal u otros
 efectos indeseables. 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 de dosificación sólida tal como los comprimidos Visicol (sales de fosfato sódico) son
 20 ejemplos de preparaciones electrolíticas de pequeño volumen. Se ha visto que todos estos productos causan
 alteraciones electrolíticas clínicamente significativas y desplazamientos de fluidos clínicamente significativos y
 alteraciones en la función cardiaca y renal cuando se administran a pacientes (US Food and Drug Administration,
 Center for Drug Evaluation and Research, 17 septiembre, 2001).

Para superar los riesgos y las alteraciones electrolíticas que se producen con las preparaciones laxantes de
 25 pequeño volumen, se desarrollaron soluciones de "lavado" de gran volumen que eran isotónicas. Preparar a un
 paciente para un procedimiento de quirúrgico o de diagnóstico en el colon con un lavado isotónico tal daría como
 resultado desplazamientos de fluidos y electrolíticos solo 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 fluidos y electrolíticos mínimos no clínicamente significativos, si se producen, tras
 30 su administración.

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 fluidos o electrolíticos 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
 35 preparar el colon y lo que es más importante, pueden causar desplazamientos electrolíticos y de fluidos
 clínicamente significativos, que se ha sabido que causan muertes. Por lo tanto, es deseable tener una formulación
 purgante de colon administrada por vía oral de pequeño volumen que pueda administrarse fácilmente y de forma
 conveniente y que evite los problemas clínicamente significativos y los sabores inaceptables de formulaciones
 conocidas. También puede observarse que es deseable tener una formulación purgante tal que pueda
 40 administrarse sin los grandes volúmenes necesarios en formulaciones convencionales y que evite otros productos
 químicos potencialmente irritantes o productos 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 ha habido éxito en el descubrimiento de
 una preparación de limpieza gastrointestinal de pequeño volumen eficaz que minimice los desplazamientos de
 45 fluidos o electrolíticos. Concentrar los lavados de gran volumen en volúmenes más pequeños no logra la misma
 eficacia y no es seguro. Esto es porque los componentes no son solubles en los pequeños volúmenes necesarios y
 porque las concentraciones son tales que podrían producirse desplazamientos electrolíticos peligrosos. Un objetivo
 del presente estudio era desarrollar una solución de pequeño volumen segura, eficaz y bien tolerada compuesta por
 una alta concentración de sales escasamente absorbibles que inducen una purgación de limpieza del colon
 50 después de su ingestión oral sin una alteración clínicamente significativa del nivel ni del equilibrio de sodio, cloruro,
 bicarbonato, potasio, calcio y fosfato u otros efectos indeseables en el destinatario.

Cittadini G. y col., Clinical Radiology (1999), volumen 54, tema 3, páginas 160-163, divulga una solución de
 electrolitos-PEG para el lavado por vía oral del colon.

Sumario de la invención

La invención se refiere a la materia objeto según se define en las reivindicaciones adjuntas. El inventor divulga
 55 ahora formulaciones de dosificaciones administradas fácilmente y de forma conveniente de purgantes de colon
 eficaces.

Las formulaciones purgantes de colon divulgadas proporcionan actividad purgante segura y eficaz a dosificaciones

menores de sal 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 fluido y no se producen cambios clínicamente significativos en la química de los electrolitos corporales.

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

El purgante de colon puede incluir una cantidad eficaz de una o más sales de sulfato, Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 se han usado según se define en las reivindicaciones adjuntas También puede añadirse ventajosamente polietilenglicol a la composición purgante del colon.

Descripción detallada de una realización ilustrativa

10 Hay 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 concentradas (hipertónicas), por ejemplo, Fleet Phospho-Soda, o las formulaciones de comprimidos no acuosas de fosfatos o sales, causando todos ellos efectos clínicamente significativos sobre la química corporal.

15 Los ensayos clínicos han mostrado 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. Adicionalmente, 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 mostrado que el uso de fosfato sódico hipertónico causa 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 promedio de fosfato sérica aumentaba de 2,8 a 6,5 mg/dl (Kolts y col., Am. J. Gastroenterology, 88: 1218-1223, 1993) y en algunos otros pacientes se desarrollaron concentraciones de fosfato séricas tan altas como 11,6 mg/dl (Vanner y col., Am. J. Gastroenterology 85: 422-427, 1990). Generalmente se considera que el intervalo normal de fosfato sérico es de 2,6 a 4,5 mg/dl. Además, el potasio sérico disminuía hasta 25 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 lesión grave 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 deberían controlarse cuidadosamente el fosfato sérico y el calcio sérico en todos los pacientes que usen una composición de lavado gástrico de fosfato hipertónica (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).

40 El 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 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 alteración del equilibrio de los electrolitos en pacientes.

45 El inventor ha descubierto que las soluciones hipertónicas de sales no de 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.

50 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 una o más de las siguientes sales de sulfato Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 en las cantidades según se definen en las reivindicaciones.

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.

5 Para facilitar la administración, la mezcla anterior de sales se puede disolver 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.

10 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.

Preparación dietética e ingestión de solución salina

15 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 bebidas 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 consomé, café o té (sin leche ni crema de leche no láctea), bebidas refrescantes carbonatadas y no carbonatadas, Kool-Aid® (u otras bebidas aromatizadas de frutas), gelatina Jell-O® (sin frutas ni recubrimientos añadidos) y helados de frutas en palito Pop-Sikles®. 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, bien Fleet Phospho-Soda o bien 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.

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 ingeridos 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.

TABLA 1

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

	Soluciones Experimentales					
	Fleet	A	B	C	D	E
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	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
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	

(continuación)

Soluciones Experimentales

	Fleet	A	B	C	D	E
KHCO ₃	0	5	0	0	0	

TABLA 2

La concentración de las sales expresada en miliequivalentes era:

Soluciones Experimentales

	Fleet	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

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

Observaciones y mediciones:

5 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 determinando 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.

10 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 (osmolalidad, Na, K, Cl, HCO₃, PO₄, SO₄, Ca y Mg).

20 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 determinando el sulfato, fosfato, calcio, magnesio y los electrolitos monovalentes.

Resultados

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

Tabla 3. Análisis fecal y de orina

Volumen (ml)	FECAL			ORINA
	Aportación	Eliminación	Cambio	Eliminación (ml)
Phospho-Soda	1530	2403	-873	902
Solución Experimental				

ES 2 441 890 T3

(continuación)

Volumen (ml)	Aportación	FECAL		ORINA
		Eliminación	Cambio	Eliminación (ml)
Solución 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
Sodio (mEq)				
Phospho-Soda	437	397	40	-80
Solución 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
Potasio (mEq)				
Phospho-Soda	0	54	-54	29
Solución 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
Cloruro (mEq)				
Phospho-Soda	0	41	-41	42
Solución 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	

ES 2 441 890 T3

(continuación)

Volumen (ml)	Aportación	FECAL		ORINA
		Eliminación	Cambio	Eliminación (ml)
Bicarbonato (mEq)				
Solución 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
Fosforoso (g)				
Phospho-Soda	10,6	6,5	4,1	1,7
Solución 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
Calcio (mEq)				
Phospho-Soda	0	5	-5	1,7
Solución 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
Magnesio (mEq)				
Phospho-Soda	0	9	-9	1,8
Solución 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)				

ES 2 441 890 T3

(continuación)

Volumen (ml)	Aportación	FECAL		ORINA
		Eliminación	Cambio	Eliminación (ml)
Sulfato (mEq)				
Phospho-Soda	0	12	-12	11
Solución 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
Solución Experimental				
A	0	0		
B	0	0		0
C	0	0		0
D	0	0		0
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
Sodio (mEq/l)					
Phospho-Soda	138	141	142	143	143
Solución 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
Potasio (mEq/l)					
Phospho-Soda	4,9	3,7	3,9	4,0	3,9
Solución Experimental					
A	5,4	4,0	4,2	ND	ND
B	5,7	4,4	4,7	4,9	4,4

ES 2 441 890 T3

(continuación)

	6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
Potasio (mEq/l)					
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
Cloruro (mEq/l)					
Phospho-Soda	103	105	107	107	107
Solución 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
Solución 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
Solución 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
Fosforoso (mg/dl)					
Phospho-Soda	3,3	6,5	7,9	6,3	5,4
Solución Experimental					

ES 2 441 890 T3

(continuación)

	6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
Fosforoso (mg/dl)					
Solución 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
Calcio (mg/dl)					
Phospho-Soda					
	9,2	9,1	8,9	9,0	9,1
Solución 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	56,5	48,9
Solución 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
Magnesio (mg/dl)					
Phospho-Soda					
	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2
Solución 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

(continuación)

	6:45 PM	6:00 AM	8:00 AM	10 AM	12:00 PM
Hematocrito					
Phospho-Soda	40,0	42,3	41,8	43,8	43,1
Solución 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

5 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 en fosfato sérico, una disminución clínicamente significativa en calcio sérico, un aumento clínicamente significativo del producto de calcio x fosfato en suero (Ca x P) y una gran pérdida de potasio gastrointestinal neta de 54 mEq. El potasio sérico 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 sérico aumentaba notablemente, bien fuera del intervalo normal.

10 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 sustituyendo 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.

15 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 de sodio neta 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 autores de la presente invención decidieron que el fosfato debía excluirse completamente de soluciones experimentales adicionales.

20 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 autores de la presente invención estaban preocupados por los problemas relacionados con el sabor.

25 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 vio 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.

35 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 cualquier cosa que no se excretara en las heces al final del experimento se absorbió. 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 sérica 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: $P > SO_4 > Mg$.
- El volumen de eliminación de fluido fecal, la calidad de limpieza del colon, los efectos secundarios y la pérdida de peso eran similares con Fleet Phospho-Soda y las Soluciones D y E. Ambas soluciones eran desagradables de ingerir pero ninguna dejaba un mal regusto. El producto de $Ca \times P$ mayor observado variaba de 62 a 76 con Phospho-Soda lo que supera con creces el nivel al que se forman precipitados de fosfato de calcio. Para la solución E, el $Ca \times P$ 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 sérica aumentaba más de 2 veces después de la ingestión de Phospho-Soda, mientras que la concentración de sulfato sérica aumentaba solo ligeramente después de la ingestión de solución E. No había cambios significativos en la concentración de magnesio sérica.
- 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 se absorben escasamente 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 de Phospho-Soda y la solución E contiene potasio mientras que Phospho-Soda no lo contiene. La solución E y Fleet Phospho-Soda parecen proporcionar una limpieza de colon equivalente. Sin embargo, al contrario que Phospho-Soda, la solución E no provoca que aumente la concentración de fosfato sérica 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 eliminación de agua más alta (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 fluido corporal, pero podría hacer 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 fluido fecal) era similar con las dos soluciones. Presumiblemente, ambas soluciones estarán asociadas con cierto fluido residual en colon, que no supone un problema durante la colonoscopia puesto que dicho fluido 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 supositorio 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.
- Se divulga una composición para inducir purgación del colon de un paciente que no produce desplazamientos electrolíticos significativos clínicamente, comprendiendo un volumen pequeño de una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , $MgSO_4$ y K_2SO_4 y una cantidad eficaz de PEG.
- Se divulga también la composición anterior en la que la solución comprende una cantidad eficaz de Na_2SO_4 , una cantidad eficaz de $MgSO_4$ una cantidad eficaz de K_2SO_4 y una cantidad eficaz de PEG.
- Se divulga también la composición anterior para inducir purgación del colon de un paciente en la que la composición comprende entre aproximadamente 2 gramos y aproximadamente 40 gramos de Na_2SO_4 , entre aproximadamente 2 gramos y aproximadamente 20 gramos de $MgSO_4$, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 gramos de K_2SO_4 y entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 gramos de PEG.
- Se divulga también la composición anterior para inducir purgación del colon de un paciente en la que la composición comprende aproximadamente 20 gramos de Na_2SO_4 , aproximadamente 20 gramos de $MgSO_4$, aproximadamente 3 gramos de K_2SO_4 y aproximadamente 34 gramos de PEG.
- Se divulga además la composición anterior para inducir purgación del colon de un paciente en la que la solución acuosa tiene un volumen de menos de 500 ml.

- 5 También se divulga una composición para inducir purgación del colon de un paciente que comprende una solución acuosa que consiste esencialmente en una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 y una cantidad eficaz de PEG. Se divulga también dicha composición para inducir purgación del colon de un paciente en la que la composición consiste esencialmente en aproximadamente 20 gramos de Na_2SO_4 , aproximadamente 20 gramos de MgSO_4 , aproximadamente 3 gramos de K_2SO_4 y aproximadamente 34 gramos de PEG en 330 ml de agua.
- 10 Se divulga un procedimiento para inducir purgación del colon en un paciente que comprende las etapas de: (a) preparar una composición para inducir purgación del colon en un paciente que comprende una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 y una cantidad eficaz de PEG; (b) administrar oralmente una cantidad eficaz de la composición a un paciente; y (c) dejar que dicha composición administrada oralmente pueda inducir la purgación del colon.
- 15 Se divulga también el procedimiento anterior para inducir purgación del colon en el que la composición para inducir purgación del colon consiste esencialmente en aproximadamente 20 gramos de Na_2SO_4 , aproximadamente 20 gramos de MgSO_4 , aproximadamente 3 gramos de K_2SO_4 y aproximadamente 34 gramos de PEG en 330 ml de agua.
- Se divulga también el procedimiento anterior para inducir purgación del colon en un paciente donde, en la etapa (b) la cantidad eficaz de la composición se administra en dos o más dosis dentro de un periodo de tratamiento.
- 20 Se divulga también una composición para inducir purgación del colon de un paciente que comprende un volumen pequeño de una solución acuosa que no produce desplazamientos electrolíticos significativos clínicamente y que comprende una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 .
- Se divulga también la composición anterior en la que la solución comprende una cantidad eficaz de Na_2SO_4 , una cantidad eficaz de MgSO_4 , una cantidad eficaz de K_2SO_4 .
- 25 Se divulga también la composición anterior en la que la solución comprende entre aproximadamente 2 gramos y aproximadamente 40 gramos de Na_2SO_4 , entre aproximadamente 2 gramos y aproximadamente 20 gramos de MgSO_4 , entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 gramos de K_2SO_4 .
- Se divulga también una composición para inducir purgación del colon de un paciente que comprende una solución acuosa que consiste esencialmente en una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 .
- 30 Se divulga también un procedimiento para inducir purgación del colon en un paciente que comprende las etapas de: (a) preparar una composición para inducir purgación del colon en un paciente que comprende una solución acuosa que comprende una cantidad eficaz de una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na_2SO_4 , MgSO_4 y K_2SO_4 ; (b) administrar oralmente una cantidad eficaz de la composición a un paciente; y (c) dejar que dicha composición administrada oralmente pueda inducir la purgación del colon.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que consiste en 100 ml a 500 ml de una solución acuosa que comprende entre 2 gramos y 40 gramos de Na_2SO_4 , entre 2 gramos y 20 gramos de MgSO_4 , entre 1 gramo y 10 gramos de K_2SO_4 y entre 0,1 gramos y 100 gramos de PEG.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende entre 1 gramo y 100 gramos de PEG.
- 5 3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende entre 10 gramos y 50 gramos de PEG.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende 34 gramos de PEG.
- 10 5. Una composición que consiste en 100 ml a 500 ml de una solución acuosa que comprende 14,2 gramos de Na_2SO_4 , 12 gramos de MgSO_4 , 0,37 gramos de KCl y 0,50 gramos de KHCO_3 .
6. Una composición que consiste en 100 ml a 500 ml de una solución acuosa que comprende 200 miliequivalentes (mEq) de Na, 10 mEq de K, 200 mEq de Mg, 400 mEq de SO_4 , 5 mEq de Cl y 5 mEq de HCO_3 .
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el volumen es 330 ml.
8. Una composición para su uso en inducir purgación del colon de un paciente, que consiste en 100 a 500 ml de una solución acuosa que comprende entre 2 gramos y 40 gramos de Na_2SO_4 , entre 2 gramos y 20 gramos de MgSO_4 , entre 1 gramo y 10 gramos de K_2SO_4 y entre 0,1 y 100 gramos de PEG.
- 15 9. La composición para usar como en la reivindicación 8, en la que la composición es para administración oral.
10. La composición para usar como en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en la que la composición es para administración en dos o más dosis en un periodo de tratamiento.