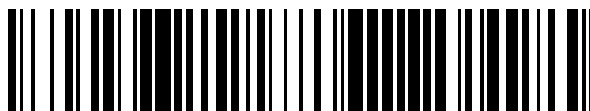


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 387**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2003** **E 10179628 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2314319**

54 Título: **Composiciones de limpieza de colon**

30 Prioridad:

25.10.2002 GB 0224909

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

30.01.2020

73 Titular/es:

NORGINE BV (100.0%)
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam Zuid-Oost, NL

72 Inventor/es:

BARRAS, NORMAN;
COX, IAN;
UNGAR, ALEX y
HALPHEN, MARC

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 739 387 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

Composiciones de limpieza de colon

La presente invención se refiere a soluciones de lavado ortostático, evacuantes de colon o composiciones de limpieza de colon, también conocidas como composiciones de lavado para la limpieza del tubo gastrointestinal, y procedimientos de uso de tales composiciones.

Antecedentes generales

La limpieza de colon es importante antes de la realización de numerosos procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, por ejemplo, antes de la realización de colonoscopia, exploración de enema opaco o cirugía de colon. También resulta útil para la prevención de las infecciones en el intestino delgado posteriores a la cirugía. La limpieza de colon también se conoce como despeje de colon.

Se conocen diversos procedimientos para la limpieza de colon. Tradicionalmente, se han usado manipulación dietética, laxantes, catárticos y enemas (Thomas, G. y col., Gastroenterology, 1982, 82, 435-437). También se han usado soluciones de fosfato de sodio (Clarkston, W.K. y col., Gastrointestinal Endoscopy, 1996, 43, 43-48) y soluciones de citrato de magnesio/picosulfato de sodio (Regev, A. y col., Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 1478-1482).

Dichos procedimientos presentan varias desventajas. La manipulación dietética y los laxantes consumen mucho tiempo; los enemas son incómodos para el paciente; y con los catárticos, los enemas y las soluciones de fosfato de sodio se pueden producir pérdidas peligrosas de sal y agua.

Las soluciones de fosfato de sodio, tales como las disponibles a través de C.B. Fleet Company Inc. (4615 Murray Place, PO Box 11349, Lynchburg, Virginia 24506, EE.UU.) con el nombre comercial Phosphosoda® son soluciones hiperosmóticas que aumentan la retención de agua en el intestino y, de este modo, promueven el movimiento de los intestinos. Phospho-soda comprende, por parte de 5 ml, 2,4 g de monohidrato de fosfato de sodio monobásico con 0,9 g de heptahidrato de fosfato de sodio dibásico en una solución acuosa tamponada. Típicamente, un paciente adulto toma de 20 a 45 ml, seguidos de una gran cantidad de agua. Si no se toma el agua, se pueden producir niveles elevados de sodio y fosfato en suero, lo que lleva a problemas renales graves. El riesgo de dichos efectos secundarios hace que sea necesario que haya una supervisión médica directa durante la administración de Phospho-soda.

Otro enfoque de la limpieza de colon es el lavado intestinal ortostático, en el que se ingiere un gran volumen de solución electrolítica, ya sea mediante bebida o mediante infusión a través de una sonda nasogástrica. Tales soluciones de lavado son conocidas también como soluciones de lavado intestinal. El consumo de la solución da como resultado diarrea inducida por volumen y, por tanto, la limpieza del colon. Generalmente, el procedimiento es más rápido que los enfoques tradicionales. El componente principal de las primeras soluciones de lavado era cloruro de sodio. Sin embargo, como un porcentaje significativo de tales soluciones de lavado basadas en solución salina se absorbe hacia el torrente circulatorio en los intestinos del paciente, se produce un rápido aumento del volumen intravascular, lo que ha causado graves complicaciones en algunos pacientes.

En 1980, Davis y colaboradores comunicaron el desarrollo de una solución de lavado, que describieron como asociada a una mínima absorción o secreción de electrolitos y de agua (Davis G.R. y col., Gastroenterology, 1980, 78, 991-995). La solución incluyó sulfato de sodio y polietilenglicol. Los iones de sulfato se absorben de manera deficiente en los intestinos. Como resultado, la absorción de sodio se reduce notablemente cuando el contraión predominante presente en una solución de lavado en el intestino es sulfato, en lugar de cloruro o bicarbonato. Además del sulfato de sodio (40,0 mM, 5,68 g/l), la solución descrita por Davis y col. comprende cloruro de sodio (25 mM, 1,463 g/l), cloruro de potasio (10 mM, 0,745 g/l), bicarbonato de sodio (20 mM, 1,680 g/l), polietilenglicol (PEG 4000 "carbawax", 64 g/l) y agua. La solución se administró en una cantidad de 4 litros. La solución demostró ser eficaz en la limpieza del tubo gastrointestinal y se ha comercializado con el nombre comercial GoLYTELY® (Braintree Laboratories Inc, Braintree, Massachusetts, EE.UU.). La composición de GoLYTELY disponible en el mercado, también conocida como Klean Prep®, disponible después de agosto de 1996 y en el momento de la presentación (véase, por ejemplo, la entrada de Rote Liste 35-075 de 1997) se suministra en forma de polvo seco que comprende sulfato de sodio (40,0 mM, 5,685 g/l), cloruro de sodio (25 mM, 1,464 g/l), cloruro de potasio (10 mM, 0,743 g/l), bicarbonato de sodio (20 mM, 1,685 g/l) y PEG 3350 polietilenglicol (59 g/l) para la composición de hasta 4 litros. GoLYTELY se suministra también en solución acuosa.

La solución GoLYTELY, aunque es eficaz, tiene un sabor muy salado, lo que afecta adversamente al cumplimiento del paciente. Típicamente, la composición se presenta en forma de cuatro o más litros de solución acuosa y es importante que se consuma todo el volumen recetado. El consumo de volúmenes tan grandes de fluido también puede afectar adversamente al cumplimiento.

Fordtran y col. (documento WO87/00754) desarrolló posteriormente una solución de sulfato de sodio (RSS) reducida que no comprendía sulfato de sodio sino que, en cambio, tenía una concentración relativamente alta de polietilenglicol (de 75 a 300 g/l). La solución preferida desvelada en el documento WO87/00754 comprende PEG 3350 (120 g/l), bicarbonato de sodio (1,68 g/l), cloruro de potasio (0,74 g/l) y cloruro de sodio (1,46 g/l) y también se administra en una cantidad de 4 litros. Una solución muy similar a la solución preferida del documento WO87/00754 se comercializa mediante Braintree Laboratories Inc (Braintree, Massachusetts, EE.UU.) con el nombre NuLYTELY® (inicialmente también con el nombre GoLYTELY-RSS). La composición de NuLYTELY comprende PEG 3350 (105 g/l), bicarbonato de sodio (1,43 g/l), cloruro de potasio (0,37 g/l) y cloruro de sodio (2,80 g/l) y se administra en forma de polvo seco para la composición de hasta 4 litros.

Aunque siguen siendo eficaces en la limpieza de colon en el hospital especializado, tanto las soluciones GoLYTELY como NuLYTELY se deben ingerir en grandes cantidades, típicamente cuatro litros. La ingesta de tales volúmenes

de solución de lavado intestinal, generalmente, es desagradable físicamente o incluso imposible para muchos pacientes, puede dar como resultado arcadas y consume mucho tiempo. A pesar de la ausencia de sulfato de sodio en NuLYTELY, tanto NuLYTELY como GoLYTELY tienen un sabor salado desagradable. El sabor desagradable exacerba el problema del cumplimiento del paciente, particularmente cuando el paciente no se encuentra bajo supervisión médica.

En el documento WO 89/05659 (Borody) se describe una solución de lavado ortostático que comprende polietilenglicol, electrolitos y de 0,25 a 50 g/l de ácido ascórbico (vitamina C) o una sal del mismo. Se dice que la presencia de ácido ascórbico o una sal del mismo reducen el volumen requerido de solución a 3 litros o menos. Aunque se pueden absorber aproximadamente 3 g de ácido ascórbico en el intestino (Hornig, D. y col., Int. J. Vit. Nutr. Res., 1980, 50, 309), en el documento WO 89/05659 se ha indicado que cualquier cantidad de ácido ascórbico adicional contribuye a la diarrea e inhibe la generación de gas por parte de las bacterias y la reproducción bacteriana. También se dice que el ácido ascórbico facilita la ingesta de la solución de lavado debido a que su sabor ácido agradable enmascara el sabor nauseabundo habitual de la solución salada de polietilenglicol.

Las soluciones descritas por Borody comprenden polietilenglicol (preferentemente PEG 3350 o PEG 4000) a una concentración de 30-60 g/litro, junto con electrolitos inorgánicos (cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio y sulfato de sodio). En cualquier solución dada, se describe la cantidad de PEG ajustada de tal manera que la osmolaridad de la solución sea de aproximadamente 289 mOsmol/l (289 mol m⁻³) (es decir, isotónica). La osmolaridad de una solución se puede medir usando técnicas convencionales de laboratorio. También resulta posible calcular la osmolaridad a partir del conocimiento de los componentes de una solución. Los detalles de los cálculos de osmolaridad se proporcionan a continuación en el presente documento.

Una formulación, tal como la descrita por Borody, ha estado disponible en el mercado en Australia durante más de 10 años con el nombre comercial GLYCOPREP C (Pharmatel). La composición seca GLYCOPREP C comprende PEG 3350 (53 g/l), cloruro de sodio (2,63 g/l), cloruro de potasio (0,743 g/l), sulfato de sodio (5,6 g/l), ácido ascórbico (6 g/l), aspartamo (0,360 g/l), ácido cítrico (0,900 g/l) y aromatizante de limón (0,090 g/l). Generalmente, se administran 3 litros de la solución.

Aunque la adición de ácido ascórbico está dirigida de algún modo a proporcionar una preparación intestinal mejorada, esa preparación se debe ingerir en cantidades de aproximadamente 3 litros. La ingesta de tales volúmenes de solución de lavado intestinal sigue, generalmente, siendo físicamente desagradable o, para algunos pacientes, incluso imposible, puede dar como resultado arcadas y consume mucho tiempo. Por consiguiente, sigue existiendo el requisito de soluciones de lavado con un sabor más agradable que sean eficaces en un volumen más pequeño.

El despeje de colon es importante antes de la realización de numerosos procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, incluyendo colonoscopia, exploración de enema opaco, sigmoidoscopia y cirugía de colon. Resulta deseable que el despeje de colon lo lleve a cabo el mismo paciente sin supervisión médica en su casa antes de acudir al hospital o al quirófano en el que va a tener lugar el procedimiento quirúrgico o diagnóstico. Resulta importante que el cumplimiento del paciente sea bueno sin supervisión médica si se ha de conseguir un despeje de colon satisfactorio.

Las composiciones de la técnica anterior se resumen en la Tabla 1. En dicha tabla, las cantidades indicadas son las cantidades presentes por litro de solución acuosa. La osmolaridad calculada de las soluciones (en mOsmol/l o mol m⁻³) también se proporciona en la tabla junto con la dosis recomendada (en litros).

Tabla 1: Composición de tratamientos de limpieza de colon de la técnica anterior

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

Descripción de la invención

Actualmente, se ha hallado, de manera sorprendente, que una solución de limpieza, que comprende un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, ácido ascórbico y/o una o más sales del mismo, una concentración relativamente alta de PEG y electrolitos adicionales, tiene una acción de limpieza que es eficaz cuando se administra en volúmenes pequeños y es de sabor agradable. La solución de limpieza alcanza una limpieza de colon satisfactoria cuando se usa en una cantidad de aproximadamente 2 litros. Las soluciones de limpieza convencionales se deben usar en una cantidad de al menos 3 o 4 litros.

Se ha sabido que el PEG contribuye al efecto de producción de diarrea de soluciones que contienen PEG mediante el fomento de la mala absorción de los electrolitos. Sin embargo, actualmente, se ha hallado, de manera sorprendente, que una solución de limpieza, que comprende un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, ácido ascórbico y/o una o más sales del mismo, una concentración relativamente alta de PEG y electrolitos adicionales, tiene una potente acción de limpieza o purgación. Por tanto, se ha hallado que son necesarios volúmenes más pequeños de solución y que la solución sigue siendo de sabor agradable. La solución de limpieza consigue una limpieza de colon satisfactoria para, por ejemplo, una colonoscopia, cuando se usa en una cantidad de aproximadamente 2 litros.

La invención proporciona una solución de limpieza de colon que contiene PEG para uso terapéutico en la limpieza del colon de un paciente de acuerdo con una pauta de administración que comprende las etapas consecutivas de:

- a) administrar por vía oral de 500 hasta 3.000 ml de una solución de limpieza de colon que contiene PEG

(volumen V_{PEG}) durante un período de tiempo t_1 ; y

b) administrar por vía oral de 300 hasta 1.000 ml de fluido transparente (volumen V_{cf}) durante un período de tiempo t_2 ,

en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG es una solución hipertónica que comprende

- 5 de 90 g a 150 g por litro de polietilenglicol (PEG),
de 2 a 10 g por litro de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo,
de 3 a 20 g por litro de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y
10 una o más sales de ácido ascórbico, y
electrolitos seleccionados de cloruro de sodio y cloruro de potasio;

siendo la solución hipertónica una solución con una osmolaridad de 330 mOsmol/l o mayor; y siendo el fluido transparente una bebida basada en agua, por ejemplo, seleccionada de agua, limonada, refrescos de cola, refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas, zumos de frutas transparentes (por ejemplo, zumo de naranja o zumo de kiwi o "zumos diluidos con agua" de frutas colados antes de su uso).

- 15 En el presente documento, también se desvela una composición seca para mezclarse con agua, en la que la composición seca comprende, por litro de solución acuosa a fabricar, los siguientes componentes:

- a) de 80 a 350 g de un polietilenglicol;
b) de 3 a 20 g de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o
20 más sales de ácido ascórbico;
c) de 1 a 15 g de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo; y
d) opcionalmente, uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio y carbonato de hidrógeno de sodio;

- 25 siendo los componentes de la composición seleccionados de tal manera que una solución acuosa compuesta de hasta 1 litro tenga una osmolaridad dentro del intervalo de 300 a 700 mOsmol/l (de 300 a 700 mol m^{-3}).

También se desvela una composición de limpieza que comprende una solución acuosa de la composición seca, teniendo los componentes las concentraciones indicadas anteriormente, teniendo la composición una osmolaridad dentro del intervalo definido anteriormente y siendo el volumen de la composición de 0,5 l a 5 l.

- 30 Las soluciones que tienen utilidad en la invención no son isotónicas, es decir, no tienen la misma presión osmótica que la sangre en la vasculatura intestinal. Sin embargo, las soluciones son aproximadamente iso-osmolares, es decir, la solución excretada por el paciente tiene sustancialmente el mismo contenido iónico que la solución ingerida. En consecuencia, no existe cambio neto substancial en los niveles iónicos en la sangre del paciente.

- 35 La osmolaridad de una solución es el número de partículas no permeables disueltas en una solución. En una sustancia que permanece completamente asociada como una unidad en solución (por ejemplo, una molécula orgánica neutral), la osmolaridad y la molaridad de una solución son esencialmente iguales. En una sustancia que se disocia cuando se disuelve (por ejemplo, una sal iónica), la osmolaridad es el número de moles de especies disueltas individuales en solución después de la disolución.

- 40 La osmolaridad de una solución se puede medir usando técnicas convencionales de laboratorio. Se puede calcular también a partir del conocimiento de los componentes de una solución. Como ejemplo, la osmolaridad de la solución GoLYtely se puede calcular de la siguiente manera:
PEG: 60 g, $PM=3.350$, una especie por mol en solución:

Contribución = $60/3.350 \times 1 = 18,0$ mOsmol/l (18,0 mol m^{-3})

Na_2SO_4 : 5,7 g, $PM=142$, tres especies por mol en solución:

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

- 45 $NaHCO_3$: 1,93 g, $PM=84$, dos especies por mol en solución:

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

$NaCl$: 1,46 g, $PM=58,5$, dos especies por mol en solución:

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

KCl : 0,75 g, $PM=74,5$, dos especies por mol en solución:

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

Osmolaridad total = 255 mOsmol/l (255 mol m^{-3})

- 55 En algunos casos, una osmolaridad calculada no concuerda con una osmolaridad medida. Existen diversas razones posibles para ello, en su mayoría relacionadas con el hecho de que el número de especies disueltas libres en solución puede no ser exactamente el supuesto a partir del comportamiento ideal. Por ejemplo, si se encuentran presentes varios componentes, aquellos se pueden añadir y conducir al número de especies disueltas independientes que es menor que el calculado. Como ejemplo adicional, en dependencia del pH de la solución, los ácidos y las bases orgánicos pueden disociarse o asociarse de manera incompleta.

- 60 Una solución de limpieza que comprende PEG a una concentración de más de 100 g/l se ha descrito previamente (NuLYTELY). Generalmente, se ha supuesto que las soluciones de limpieza deben ser isotónicas, es decir, tienen la misma osmolaridad que el fluido vascular en los intestinos. Por tanto, la concentración alta de PEG se acompañó de una concentración baja de sales electrolíticas de tal manera que la solución de limpieza fuera isotónica. Por ejemplo, el sulfato de sodio se omite de la solución NuLYTELY. De manera sorprendente, actualmente, se ha hallado que no resulta necesario que la solución de limpieza sea isotónica y, además, que una solución hipertónica que comprende

PEG, un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, electrolitos y ácido ascórbico y/o una o más sales del mismo es una solución de limpieza que es más eficaz que las soluciones isotónicas de la técnica anterior.

5 En voluntarios sanos, a un volumen administrado de 2 litros, se ha hallado que una solución de limpieza hipertónica útil en la presente invención ocasiona un aumento del 50 % en peso de materia fecal y volumen de materia fecal expulsada en comparación con una solución isotónica que carece de sulfato sódico y ácido ascórbico, pero que, por lo demás, tienen la misma composición, es decir, las mismas concentraciones de PEG, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio. No se observaron efectos secundarios adversos. También se halló que la solución de limpieza hipertónica es más eficaz al volumen administrado que las composiciones de la técnica anterior que son isotónicas y comprenden una concentración menor de sulfato de sodio.

10 Preferentemente, la osmolaridad de la solución de limpieza que tiene utilidad en la presente invención es de 330 mOsmol/l (330 mol m⁻³) o mayor, más preferentemente de 350 mOsmol/l (350 mol m⁻³) o mayor, todavía más preferentemente de 400 mOsmol/l (400 mol m⁻³) o mayor, por ejemplo, de 460 mOsmol/l (460 mol m⁻³) o mayor. Preferentemente, la osmolaridad de la solución de limpieza de la presente invención es de 600 mOsmol/l (600 mol m⁻³) o menor, más preferentemente de 550 mOsmol/l (550 mol m⁻³) o menor, todavía más preferentemente de 500 mOsmol/l (500 mol m⁻³) o menor, por ejemplo, de 470 mOsmol/l (470 mol m⁻³) o menor. Por ejemplo, la osmolaridad puede encontrarse en un intervalo en el que el límite inferior se selecciona a partir de cualquiera de 330, 350, 400 y 460 mOsmol/l (mol m⁻³) y el límite superior se selecciona, de manera independiente, a partir de cualquiera de 600, 550, 500 y 470 mOsmol/l (mol m⁻³).

20 Aunque anteriormente se pensaba que resultaba necesario que una solución de limpieza fuese isomolar y se realizaban todos los esfuerzos posibles para ajustarlas para que lo fueran, actualmente, de manera sorprendente, se ha hallado que la osmolaridad alta no es solamente segura, sino más eficaz que las soluciones de la técnica anterior y que los pacientes son menos propensos a vomitar con el volumen menor de fluido ingerido. Cuando el PEG contribuye a la osmolaridad, el efecto doble de la concentración alta de PEG y la osmolaridad aumentada acciona la solución de limpieza a un ritmo mayor con menores efectos secundarios y, sin embargo, con mayor seguridad. A partir de las mediciones del volumen de efluente resultante, los inventores han hallado que la combinación de los dos efectos es sinérgica.

30 El polietilenglicol (PEG) usado en la solución de limpieza tiene, preferentemente, un peso molecular promedio de 2.000 o mayor. Preferentemente, el PEG tiene un peso molecular promedio de 2.500 o mayor. Preferentemente, el PEG tiene un peso molecular promedio de 4.500 o menor. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000. Opcionalmente, el PEG puede comprender dos o más especies diferentes de PEG. La solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención comprende 90 g o más de PEG por litro, preferentemente 100 g o más de PEG por litro. La solución de limpieza comprende 150 g o menos de PEG por litro, preferentemente 140 g o menos de PEG por litro, más preferentemente 125 g o menos de PEG por litro. Por ejemplo, la solución de limpieza para su uso de acuerdo con la presente invención puede comprender PEG en una concentración dentro de un intervalo en el que el límite inferior es 90 o 100 g por litro y el límite superior es, de manera independiente, 150 o 125 g por litro. Por ejemplo, la solución de limpieza puede comprender 100 o 125 g por litro. Lo más preferentemente, la solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención comprende 100 g de PEG por litro.

40 El sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o la mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo se encuentra presente en la solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención en una cantidad de 2 g o más por litro, preferentemente en una cantidad de 3 g o más por litro, más preferentemente en una cantidad de 5 g o más por litro. El sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o la mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo se encuentra presente en la solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención en una cantidad de 10 g o menos por litro, preferentemente en una cantidad de 9 g o menos por litro, más preferentemente en una cantidad de 7,5 g o menos por litro. Por ejemplo, el sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o la mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo puede estar presente en una cantidad dentro de un intervalo en el que el límite inferior se selecciona a partir de cualquiera de 2, 3 y 5 g por litro y el límite superior se selecciona, de manera independiente, de cualquiera de 10, 9 y 7,5 g por litro. Por ejemplo, el sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o la mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo se encuentra presente en una cantidad de 5 g o 7,5 g por litro, lo más preferentemente 7,5 g por litro.

El metal alcalino o el metal alcalinotérreo puede ser, por ejemplo, sodio, magnesio o calcio. Generalmente, se prefiere el sodio, pero se pueden usar magnesio o calcio.

55 La solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención comprende, preferentemente, cloruro de sodio. El cloruro de sodio se encuentra preferentemente presente en una cantidad de 0,5 g o más por litro, más preferentemente 1 g o más por litro, todavía más preferentemente una cantidad de 2 g o más por litro. El cloruro de sodio se encuentra preferentemente presente en una cantidad de 7 g o menos por litro, más preferentemente 5 g o menos por litro, todavía más preferentemente una cantidad de 4 g o menos por litro. Por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración dentro de un intervalo en el que el límite inferior se selecciona a partir de cualquiera de 0,5, 1 y 2 g por litro y el límite superior se selecciona, de manera independiente, de cualquiera de 7, 5 y 4 g por litro.

60 La solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención comprende, preferentemente, cloruro de potasio. Preferentemente, el cloruro de potasio se encuentra presente en una cantidad de 0,2 g o más por litro, más preferentemente en una cantidad de 0,5 g o más por litro, lo más preferentemente en una cantidad de 0,7 g o más por litro. Preferentemente, el cloruro de potasio se encuentra presente en una cantidad de 4 g o menos por litro, más preferentemente en una cantidad de 2 g o menos por litro, lo más preferentemente en una cantidad de 1,3 g o menos por litro. Por ejemplo, el cloruro de potasio puede estar presente en una concentración dentro de un intervalo en el que el límite inferior se selecciona a partir de cualquiera de 0,2, 0,5 y 0,7 g por litro y el límite superior se selecciona, de manera independiente, de cualquiera de 4, 2, y 1,3 g por litro.

La solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención puede comprender bicarbonato de sodio. Debido a la reacción entre el bicarbonato de sodio y los ácidos, generalmente, se destruyen los iones de bicarbonato, acompañado de la efervescencia a medida que se produce el CO₂, al añadir agua a una composición que comprende ácido ascórbico y un bicarbonato. La misma reacción se puede producir en una composición de polvo seco si se encuentran presentes cantidades pequeñas de humedad, por ejemplo, humedad atmosférica. La reacción entre bicarbonato y ácido ascórbico en la composición de polvo seco se puede evitar si se usa ácido ascórbico recubierto. La reacción también se puede evitar mediante el envasado de la composición seca en dos unidades individuales separadas de tal manera que el bicarbonato y el ácido ascórbico no estén en contacto.

La expresión "componente de ascorbato" se usa en el presente documento para denotar el ácido ascórbico, una o más sales del mismo o una mezcla de ácido ascórbico que se usa en una composición de la presente invención. El componente de ascorbato se encuentra presente en la solución de limpieza para su uso de acuerdo con la invención en una cantidad de 3-20 g por litro de solución. Preferentemente, el componente de ascorbato se encuentra presente en una cantidad de 4 g o más por litro, más preferentemente en una cantidad de 5 g o más por litro. Preferentemente, el componente de ascorbato se encuentra presente en una cantidad de 15 g o menos por litro, más preferentemente en una cantidad de 10 g o menos por litro. Por ejemplo, el componente de ascorbato puede estar presente en una cantidad dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 4 o 5 g por litro y el límite superior es, de manera independiente, 15 o 10 g por litro. Por ejemplo, el componente de ascorbato se encuentra presente en una cantidad de 5 a 10 g por litro, por ejemplo, 5 o 10 g por litro.

Las sales de ácido ascórbico preferidas son sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio. Una sal de ácido ascórbico particularmente preferida es ascorbato de sodio. Preferentemente, el componente de ascorbato comprende tanto ácido ascórbico como una o más sales del mismo. Preferentemente el ácido ascórbico y la/s sal/es del mismo se encuentran presentes en una relación en peso dentro del intervalo de 1:9 a 9:1. El ácido ascórbico y las sales del mismo pueden, en la práctica, proporcionarse como hidratos. Si se usa un hidrato, el peso y/o la relación en peso aquí mencionados son el peso y/o la relación en peso del ácido ascórbico o la/s sal/es del mismo sin agua de hidratación. Preferentemente, el ácido ascórbico y la/s sal/es del mismo se encuentran presentes en una relación en peso dentro del intervalo de 2:8 a 8:2, más preferentemente de 3:7 a 7:3, todavía más preferentemente de 4:6 a 6:4, por ejemplo, de 4,7 a 5,9.

Previamente, se ha hallado, por parte de otros, que el nivel de iones de bicarbonato en plasma puede caer después de usar soluciones de limpieza basadas en una solución salina al 0,9 % o manitol al 7,2 % que no contienen una cantidad equilibrada de bicarbonato. Un nivel disminuido de bicarbonato en plasma puede tener graves consecuencias clínicas adversas asociadas con un pH en sangre reducido (acidosis) y una capacidad reducida consecuente para transportar CO₂ en el torrente circulatorio. La acidosis puede conducir a debilidad, desorientación, coma y, a la larga, muerte. Sin embargo, se ha hallado actualmente que, de acuerdo con la presente invención, esa disminución de bicarbonato en plasma se reduce bastante mediante el uso de una composición que comprende tanto ácido ascórbico como una o más sales del mismo. La presencia de una sal de ascorbato contribuye a la carga osmótica de la solución y ayuda también al mantenimiento del nivel de bicarbonato. Esto es una ventaja adicional de la solución para su uso de acuerdo con la presente invención.

Las soluciones para su uso de acuerdo con la invención son preferentemente aromatizadas. El aromatizante debe enmascarar preferentemente la salinidad, debe ser relativamente dulce, pero no excesivamente, y ser estable en la composición. El aromatizante hace más sabrosas las soluciones y, por tanto, contribuye al cumplimiento del paciente. Los aromatizantes preferidos incluyen limón, por ejemplo, Limón Ungerer (disponible a través de Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP), fresa, por ejemplo, Fresa Ungerer, pomelo, por ejemplo, polvo aromatizante de Pomelo Ungerer, grosella, por ejemplo, Grosella Ungerer, piña, por ejemplo, polvo aromatizante de Piña IFF (International Flavours and Fragrances) y vainilla/limón y lima, por ejemplo, Vainilla IFF y Limón Givaudin Roure y Lima Flav-o-lok. Esos y otros aromatizantes adecuados se encuentran disponibles a través de International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Inglaterra), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Los aromatizantes más preferidos son limón, kiwi, fresa y pomelo. El aromatizante más preferido es limón.

Preferentemente, la solución para su uso de acuerdo con la invención comprende un edulcorante. Los edulcorantes basados en azúcar no son adecuados debido a que la administración de azúcares no absorbidos al colon proporciona un sustrato para las bacterias. Tales azúcares se pueden metabolizar mediante las bacterias para formar gases explosivos, tales como hidrógeno y metano. La presencia de gases explosivos en el colon puede ser altamente peligrosa cuando se va a usar el aparato eléctrico durante la colonoscopia u otros procedimientos. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfamo K y sacarina o combinaciones de los mismos. El ácido cítrico también puede estar presente como potenciador de sabor.

El ácido ascórbico y/o la/s sal/es de ácido ascórbico en la composición seca pueden estar recubiertos. Un recubrimiento ayuda a mantener la estabilidad del ácido ascórbico y/o la/s sal/es del mismo. Tal como se ha indicado anteriormente, el ácido ascórbico y las sales del mismo son, de otro modo, insuficientemente estables en presencia de humedad.

La composición seca tal como se desvela en el presente documento puede estar en forma de polvo, granular o cualquier otra forma física adecuada. La composición seca se puede proporcionar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en un sobre. Preferentemente, se proporciona la composición seca en forma de dos o más componentes, en la que el ácido ascórbico y/o la/s sal/es del mismo se envasan por separado de otros componentes. Por ejemplo, un primer componente, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un sobre, puede contener polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, agentes edulcorantes y aromatizantes, y un segundo componente, por ejemplo, una forma de dosis unitaria, por ejemplo, un sobre que contiene ácido ascórbico y ascorbato de sodio.

La composición se puede proporcionar en forma de solución en agua, por ejemplo, en uno o más recipientes, que contienen, cada uno de ellos, por ejemplo, 0,5 o 1 litro de solución.

En el presente documento, también se desvela un procedimiento para la limpieza del colon de un mamífero, que comprende administrar por vía oral al mamífero un fluido de limpieza que comprende, por litro, los siguientes componentes:

- a) de 80 a 350 g de polietilenglicol;
- b) de 3 a 20 g de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico;
- c) de 1 a 15 g de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo; y
- d) opcionalmente, uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio y carbonato de hidrógeno de sodio;

siendo los componentes de la composición seleccionados de tal manera que el fluido de limpieza tenga una osmolaridad dentro del intervalo de 300 a 700 mOsmol/l (de 300 a 700 mol m⁻³), siendo el volumen de fluido administrado de 1,5 a 3 litros para un ser humano adulto y *pro rata* para un mamífero diferente a un ser humano adulto.

La cantidad exacta de la solución a administrar dependerá del paciente que se someta a tratamiento. Por ejemplo, un volumen menor de solución de limpieza es adecuado en el tratamiento de niños pequeños y un volumen mayor de solución de limpieza es adecuado en pacientes con tiempos de tránsito colónico prolongados.

La solución de limpieza para su uso de acuerdo con la presente invención se puede usar en el tratamiento de infecciones gastrointestinales agudas, por ejemplo, gastroenteritis bacteriana o vírica. El objetivo en tal tratamiento es retirar la materia fecal del colon infectado de tal manera que el paciente absorba menos toxinas y tenga un período más corto de diarrea, toxicidad, anorexia, náusea o vómito. Después de desarrollar diarrea, cólicos y malestar general, el uso del producto purgante retira del intestino la columna infectada que produce los malestares de flora intestinal, por lo que mejora la infección en un breve período de tiempo.

Preferentemente, el volumen total de solución se administra durante 1 a 4 horas. Las 1 a 4 horas pueden ser en un periodo continuo o un periodo discontinuo. En la administración discontinua, una parte de la solución, típicamente aproximadamente la mitad, se puede administrar la noche anterior a la realización del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, administrándose el resto de la solución el día del procedimiento.

En el presente documento, también se desvela una composición seca para mezclarse con agua en la que la composición seca comprende, por litro de solución acuosa a fabricar, los siguientes componentes:

- de 30 a 350 g de un polietilenglicol
- de 3 a 20 g de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico
- opcionalmente, uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio y los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

También se desvela una solución de la composición seca anterior.

Se ha hallado, de manera sorprendente, que una solución de limpieza de colon que comprende ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico tiene menos efectos secundarios que una solución de limpieza que comprende ácido ascórbico y ninguna sal del mismo. Además, se ha hallado que una solución de limpieza de colon que comprende ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico es incluso más eficaz en su acción de limpieza de colon que una solución que comprende ácido ascórbico y ninguna sal del mismo. Se ha hallado también que las soluciones de limpieza que comprenden una sal de ácido ascórbico, pero ningún ácido ascórbico, son menos eficaces que las soluciones que comprenden tanto ácido ascórbico como una o más sales del mismo.

Los niveles de bicarbonato en plasma y otro anión pueden caer durante el uso de soluciones de limpieza que comprenden solamente ácido ascórbico. La presencia de una o más sales de ácido ascórbico contribuye a la carga osmótica de la solución y también ayuda al mantenimiento del nivel de bicarbonato en plasma. La caída en el nivel de bicarbonato en plasma se reduce bastante mediante el uso de una composición que comprende tanto ácido ascórbico como una o más sales del mismo.

Se puede usar cualquier sal adecuada de ácido ascórbico. Las sales preferidas de ácido ascórbico son sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio. Una sal particularmente preferida de ácido ascórbico es ascorbato de sodio. Preferentemente, la sal es ascorbato de sodio.

Preferentemente, el ácido ascórbico y la/s sal/es del mismo se encuentran presentes en una relación en peso en el intervalo de 1:9 a 9:1. El ácido ascórbico o las sales del mismo pueden, en la práctica, proporcionarse como hidratos. Si se usa un hidrato, el peso y/o la relación en peso mencionados en el presente documento es el peso y/o la relación en peso del ácido ascórbico y la sal del mismo sin agua de hidratación. Preferentemente, el ácido ascórbico y la sal del mismo se encuentran presentes en una relación en peso en el intervalo de 2:8 a 8:2, más preferentemente de 3:7 a 7:3, todavía más preferentemente de 4:6 a 6:4, por ejemplo, de 4,7:5,9.

Preferentemente, la composición seca que comprende ácido ascórbico y una o más sales del mismo comprende, además, uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio y sulfato de sodio. Preferentemente, la composición comprende sulfato de sodio.

La composición, tal como se ha descrito anteriormente, se puede proporcionar en forma de solución en agua o de

composición seca para constituir una solución. En tal formulación seca, el ácido ascórbico y/o la/s sal/es de ácido ascórbico pueden estar recubiertos. Tal recubrimiento ayuda a mantener la estabilidad del ácido ascórbico o la/s sal/es del mismo. El ácido ascórbico y las sales del mismo son, de otro modo, insuficientemente estables en presencia de humedad.

- 5 La composición seca se puede proporcionar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en un sobre. La composición seca se puede proporcionar en forma de dos o más componentes, en la que el ácido ascórbico y/o las sales del mismo se envasan por separado de los otros componentes. Por ejemplo, una primera forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un primer sobre, puede contener polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, edulcorante y aromatizante, y una segunda forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un segundo sobre, puede contener ácido ascórbico y ascorbato de sodio.

En el presente documento, también se desvela un procedimiento para la limpieza del colon de un mamífero, que comprende administrar por vía oral al mamífero una preparación que comprende, por litro, los siguientes componentes:

- 15 - de 30 a 350 g de un polietilenglicol
 - de 3 a 20 g de una mezcla de ácido ascórbico y una sal de ácido ascórbico
 - opcionalmente, uno o más electrolitos seleccionados de cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio y los sulfatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo,

siendo el volumen de la composición administrada de 1,5 a 4 litros para un ser humano adulto y *pro rata* para un mamífero diferente a un ser humano adulto. La cantidad exacta de la solución a administrar dependerá del paciente que se someta a tratamiento. Por ejemplo, una dosis menor de solución de limpieza es adecuada en el tratamiento de niños pequeños y una dosis mayor de solución de limpieza es adecuada en pacientes con tiempos de tránsito colónico prolongados.

La invención proporciona, además, un procedimiento no terapéutico de limpieza del colon de un mamífero antes de la realización de un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, que comprende las etapas consecutivas de:

- 25 a) administrar por vía oral de 500 hasta 3.000 ml de una solución de limpieza de colon que contiene PEG (volumen V_{PEG}) durante un período de tiempo t_1 ; y
 b) administrar por vía oral de 300 hasta 1.000 ml de fluido transparente (volumen V_{cf}) durante un período de tiempo t_2 ,

en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG es una solución hipertónica que comprende

- 30 de 90 g a 150 g por litro de polietilenglicol (PEG),
 de 2 a 10 g por litro de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo,
 de 3 a 20 g por litro de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico, y
 35 electrolitos seleccionados de cloruro de sodio y cloruro de potasio;

siendo la solución hipertónica una solución con una osmolaridad de 330 mOsmol/l o mayor; y siendo el fluido transparente una bebida basada en agua, por ejemplo, seleccionada de agua, limonada, refrescos de cola, refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas, zumos de frutas transparentes (por ejemplo, zumo de naranja o zumo de kiwi o "zumos diluidos con agua" de frutas colados antes de su uso).

40 El procedimiento de la presente invención se puede usar para limpiar el colon antes de realizar un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, recto o ano o en cualquier parte en el abdomen. El procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, colonoscopia, exploración de enema opaco, sigmoidoscopia o cirugía de colon.

45 Preferentemente, el volumen total de fluido se administra durante 1 a 4 horas. Las 1 a 4 horas pueden ser en un periodo continuo o pueden ser en un periodo discontinuo. En un modo de administración, una parte de la solución, típicamente aproximadamente la mitad, se puede administrar la noche anterior a la realización del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, administrándose el resto de la solución el día del procedimiento.

50 t_1 es preferentemente hasta 2 horas, más preferentemente hasta 1 hora y 30 minutos, típicamente aproximadamente una hora. t_1 es preferentemente mayor de 15 minutos, más preferentemente mayor de 30 minutos. De manera similar, t_2 es preferentemente hasta 2 horas, más preferentemente hasta 1 hora y 30 minutos, típicamente aproximadamente una hora. t_2 es preferentemente mayor de 15 minutos, más preferentemente mayor de 30 minutos.

55 V_{PEG} es 500 ml o mayor, preferentemente, V_{PEG} es 800 ml o mayor. Preferentemente, V_{PEG} es 2.000 ml o menor, más preferentemente, V_{PEG} es 1.500 ml o menor. Por ejemplo, V_{PEG} es aproximadamente 1.000 ml. V_{cf} es 300 ml o mayor, preferentemente, 400 ml o mayor. V_{cf} es 1.000 ml o menor. Por ejemplo, V_{cf} es aproximadamente 500 ml. En la práctica, bajo la supervisión en el hospital especializado, el fluido transparente se puede proporcionar hasta que la materia fecal expulsada sea transparente y ya no contenga ningún material sólido.

60 Mediante el uso de la pauta de la invención, se halla, de manera sorprendente, que el peso de la materia fecal recuperada se aumenta en comparación con una pauta de limpieza normal, en la que solamente se administra una solución de limpieza de colon. La invención señala el inicio de una nueva era en la que el uso de soluciones hipertónicas que comprenden PEG, en conjunto con electrolitos añadidos, significa que los pacientes tendrán que beber agua añadida para proporcionar la potencia de lavado ortostático. El volumen reducido notablemente de la solución activa requerida para beberse puede seguirse mediante cualquier fluido que elija el paciente, incluyendo agua, limonada y otros.

Los presentes inventores postulan que la carga osmótica ingerida total es de importancia para determinar el éxito de la acción de limpieza de colon. Mediante el uso de la pauta de la invención, la ingesta de la carga osmótica requerida resulta posible en un periodo de tiempo más corto, lo que hace el inicio del efecto de la limpieza más rápido.

5 El uso de un fluido transparente permite evaluar el avance de la limpieza de colon, incluyendo el criterio de valoración, mediante inspección visual de la materia fecal expulsada. Cuando la materia fecal expulsada es transparente, el paciente no necesita ingerir ningún fluido adicional. El fluido transparente puede ser cualquier fluido que permita la inspección de la salida colónica, que es una bebida basada en agua, incluyendo, por ejemplo, agua, limonada, refrescos de cola, refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas, zumos de frutas transparentes e incluso bebidas que contienen alcohol transparentes, por ejemplo, cerveza. Resulta deseable que el fluido transparente no contenga cantidades sustanciales, o esencialmente ninguna, de fibra dietética, dado que tal fibra interfiere con la limpieza del colon de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, los zumos de frutas, por ejemplo, zumo de naranja y zumo de kiwi y los "zumos diluidos con agua" de frutas deben colarse antes de su uso. Generalmente, son adecuados los refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas transparentes, por ejemplo, el refresco sin alcohol de zumo concentrado de frutas de lima. En vista de la deseabilidad de evitar refrescos que contienen glucosa, a fin de reducir el riesgo de concentraciones explosivas de hidrógeno o metano que se conforman en los intestinos, los refrescos "dietéticos" que no contienen o contienen poco azúcar son especialmente adecuados, por ejemplo, los refrescos líquidos para diabéticos, Coca-Cola dietética (RTM), limonada dietética, refrescos carbonatados dietéticos o refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas dietéticos.

20 En general, cuanto más grande sea el volumen de la solución de limpieza que se administra, mayor es la cantidad de materia fecal que se recoge. Tal como se menciona en la introducción en relación con la técnica anterior, generalmente, se administran 4 litros de solución de limpieza de colon durante 3 a 4 horas. Las soluciones de limpieza de colon, generalmente, tienen un sabor desagradable y muchos pacientes tienen dificultad para ingerir la gran cantidad de solución que típicamente es necesaria. Actualmente, se ha hallado que, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, puede conseguirse una limpieza de colon altamente eficaz mediante la administración de una primera solución de limpieza, siendo el volumen menor que el volumen descrito en la técnica anterior, seguida de la administración de un fluido transparente.

Las soluciones de limpieza de colon adecuadas para su uso en el procedimiento incluyen, en particular, las soluciones de limpieza de colon de la presente invención descritas anteriormente.

30 El cumplimiento del paciente mejora porque el volumen de solución de limpieza que debe ingerirse es más pequeño que en los procedimientos de la técnica anterior. En comparación con la ingesta de una solución de limpieza de volumen ($V_{PEG} + V_{cf}$), pero con la misma cantidad total de componentes de la composición, la eficacia de manera sorprendente, no se reduce. El agua sola no es activa como solución de limpieza. Normalmente, se absorbe simplemente en los intestinos.

35 Como variante del aspecto de dos etapas de la invención, la pauta de administración comprende, además, la etapa de

c) administrar de 500 hasta 1.500 ml de una segunda solución de limpieza de colon que contiene PEG (volumen V_{2PEG}), por ejemplo, de 800 ml a 1.500 ml, por ejemplo, aproximadamente 1.000 ml, durante un período de tiempo t_3 ;

40 y, opcionalmente, la etapa adicional de

d) administrar una segunda dosis de fluido transparente (volumen V_{2cf}), por ejemplo, de 500 ml a 2.000 ml, por ejemplo, de 800 ml a 1.500 ml, por ejemplo, aproximadamente 1.000 ml, durante un período de tiempo t_4 .

Se ha hallado que la eficacia y el cumplimiento del paciente se aumenta adicionalmente cuando la solución de limpieza de colon se administra en dos dosis separadas por la ingesta de un volumen de agua, en comparación con la administración de una dosis individual de un volumen igual total (es decir, $V_{PEG} + V_{2PEG}$).

V_{2PEG} es 500 ml o mayor, preferentemente, V_{2PEG} es 800 ml o mayor. V_{2PEG} es 1.500 ml o menor. Por ejemplo, V_{2PEG} es aproximadamente 1.000 ml.

45 t_1 es preferentemente 15 minutos o mayor, más preferentemente de 30 minutos o mayor. t_1 es preferentemente 2 horas o menos, más preferentemente 1 hora y 30 minutos o menos. Típicamente, t_1 es aproximadamente una hora. De manera similar, t_2 es preferentemente 15 minutos o mayor, más preferentemente de 30 minutos o mayor. t_2 es preferentemente 2 horas o menos, más preferentemente 1 hora y 30 minutos o menos. Típicamente, t_2 es aproximadamente una hora. t_3 es preferentemente 15 minutos o mayor, más preferentemente 30 minutos o mayor. t_3 es preferentemente 2 horas o menos, más preferentemente 1 hora y 30 minutos o menos. Típicamente, t_3 es aproximadamente una hora.

55 Preferentemente, a la administración de la segunda dosis de la solución de limpieza de colon le sigue una segunda dosis de fluido transparente (V_{2cf}) durante un periodo de tiempo t_4 . Preferentemente, V_{2cf} es 500 ml o mayor, más preferentemente, 800 ml o mayor. Preferentemente, V_{2cf} es 2.000 ml o menos, preferentemente 1.500 ml o menos. Por ejemplo, V_{2cf} es aproximadamente 1.000 ml. En la práctica, bajo la supervisión en el hospital especializado, el fluido transparente puede administrarse hasta que la materia fecal expulsada sea transparente y ya no contenga ningún material sólido. Preferentemente, t_4 es de 30 minutos o mayor, más preferentemente 1 hora o mayor. t_4 es preferentemente 3 horas o menos, más preferentemente 2 horas y 30 minutos o menos. Típicamente, t_4 es aproximadamente dos horas.

65 El volumen de materia fecal producido se aumenta de manera significativa mediante la adición de etapas en las que el fluido transparente se administra de acuerdo con la invención. La aceptabilidad del tratamiento por el paciente se aumenta bastante. De nueve sujetos voluntarios, ocho prefirieron la administración de la solución de limpieza en dos

dosis separadas por una dosis de agua durante la administración de la solución de limpieza en una sola dosis más grande.

Las soluciones de limpieza de colon adecuadas para su uso en el procedimiento de la invención incluyen, en particular, las soluciones para uso terapéutico de acuerdo con la invención descritas anteriormente.

5 En el presente documento, también se desvela una composición en forma de dos o más componentes. Por ejemplo, un primer componente puede ser una composición para constituir una primera solución de limpieza de colon que contiene PEG, siendo un segundo componente una composición para constituir una segunda solución de limpieza de colon que contiene PEG. Preferentemente, uno o ambos componentes comprende/n ácido ascórbico y/o una sal del mismo. Los dos componentes se encuentran preferentemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que
10 comprende la composición en un sobre u otro recipiente adecuado. En tal disposición, el ácido ascórbico y/o las sales del mismo se envasan preferentemente por separado de los otros componentes. Por ejemplo, un primer sobre puede contener polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, edulcorante y aromatizante y un segundo sobre puede contener ácido ascórbico y ascorbato de sodio, estando juntos esos sobres para constituir la primera solución de limpieza de colon. Se puede proporcionar un tercer sobre, que contiene polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, edulcorante y aromatizante y un cuarto sobre que contiene ácido ascórbico y ascorbato de sodio, estando juntos esos sobres para constituir la segunda solución de limpieza de colon.

Los diversos dos o más sistemas de componentes para proporcionar tales composiciones, generalmente, comprenden la composición relevante en forma de dosificación unitaria. Generalmente, una dosis unitaria es una cantidad de composición seca adecuada para constituir un volumen definido con agua. El volumen puede ser cualquier volumen adecuado, por ejemplo, para su uso en una pauta de dos etapas o de múltiples etapas, tal como se ha descrito anteriormente, cada dosis unitaria puede ser adecuada para fabricar el volumen total de solución para su uso en una de las etapas de limpieza definidas. Como alternativa, puede ser adecuada una dosis unitaria para constituir un volumen definido, por ejemplo, un litro de solución de limpieza.

20 Resulta conveniente para el paciente proporcionar la composición seca en forma de un kit, por ejemplo, una caja, que comprende la composición e instrucciones para su uso. La composición se encuentra preferentemente en forma de componente/s de dosis unitaria, tal como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento, también se desvela el uso de una solución que comprende ácido ascórbico y/o una o más sales del mismo, un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, una concentración relativamente alta de PEG y, opcionalmente, electrolitos adicionales para el tratamiento de pacientes con estreñimiento, gas intestinal, síntomas de cólicos recurrentes o irritación anorrectal. El PEG se consume a una dosis de 200 g o más al día, preferentemente más de 200 g al día, preferentemente más de 300 g al día, en dosis divididas. Se puede proporcionar en forma sólida que puede dispersarse en un medio acuoso y administrarse de 1 a 4 veces al día, preferentemente de 1 a 2 veces al día. El número de administraciones al día depende de la gravedad del estreñimiento.

35 Las pruebas clínicas de fase III en las que se comparan la eficacia, la seguridad y la aceptación por el paciente de una composición desvelada en el presente documento (NRL994) con una composición de polietilenglicol + electrolito (PEG+E) Klean+Prep® (también conocida como GoLYTELY) y con una solución de fosfato de sodio (NaP, conocida también como FLEETS) demuestran una eficacia igual a la de las composiciones de PEG+E y de NaP, véase el Ejemplo 6.

40 Además, la composición se aceptó mejor que la de PGE+E, cuya aceptación está relacionada con el sabor mejorado y el menor volumen a ingerir. Además, se demostró que la NRL994 era tan segura como la PGE+E en un grupo de pacientes con mayores factores de riesgo (pacientes hospitalizados). Además, la comparación con NaP indicó un perfil de seguridad mejorado para la composición de la invención sin alteraciones o trastornos electrolíticos clínicamente significativos. En conjunto, la composición desvelada en el presente documento proporciona un procedimiento de limpieza intestinal eficaz y seguro con un cumplimiento por el paciente equivalente al de NaP. Además, la composición evita la necesidad de limitar su uso a los sujetos más jóvenes y sanos sometidos a una colonoscopia rutinaria, tal como se requiere con NaP.

45 Por consiguiente, una composición desvelada en el presente documento se puede usar para someter a tratamiento poblaciones de pacientes para las que PGE+E o, en especial, NaP se considerarían inadecuados o inseguros; por ejemplo, los pacientes no hospitalizados, los pacientes jóvenes y ancianos y los pacientes que tienen afecciones clínicas que los haría inadecuados para el tratamiento, en especial, con NaP.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comparación de la eficacia de soluciones de 2 litros de Movicol, Movicol + ácido ascórbico y Movicol + ácido ascórbico + sulfato de sodio

55 A 6 voluntarios sanos se les administró una dosis de 2 litros de cada una de A) Movicol, B) Movicol + ácido ascórbico y C) Movicol + ácido ascórbico + sulfato de sodio y se midió el volumen de materia fecal producido. Movicol es una marca comercial registrada de Norgine Limited y se usa en conexión con un producto de la formulación proporcionada en la Tabla 2, a continuación. La prueba se realizó en forma de un estudio con doble enmascaramiento y grupos cruzados y con 2 periodos de procedimiento para las formulaciones A y B. A cada voluntario se le administró la formulación A y la formulación B una vez cada una en orden aleatorio. A los voluntarios y a los profesionales médicos encargados de la administración se les ocultó la formulación que se administró en primer lugar. Se añadió un tercer período de estudio, abierto, para la investigación de la formulación C. La composición de Movicol se muestra en la Tabla 2. Las composiciones de las tres formulaciones se muestran en la Tabla 3.

65

Tabla 2: Composición por litro de Movicol

Componente	Cantidad
Macrogol 3350 (PEG)	105 g
Bicarbonato de sodio	1,428 g
Cloruro de sodio	2,805 g
Cloruro de potasio	0,373 g
Aromatizante de lima y limón*	0,800 g
*aromatizante SN292403 Lima/limón Nat. Trusil J2076 disponible a través de International Flavours and Fragrances (IFF)	

Tabla 3: Composiciones por litro de las formulaciones A, B y C

Compuesto	Form. A	Form. B	Form. C
Movicol	1 vez	1 vez	1 vez
Sacarosa (placebo de Vit. C)	10 g	0	0
Acido ascórbico	0	10 g	10 g
Sulfato sódico	0	0	5,6 g
Osmolaridad: mOsmol/l (mol m ⁻³)	200	228	346

Los valores de osmolaridad proporcionados en la Tabla 3 son valores calculados basándose en la información de la composición de la formulación. Movicol tiene una osmolaridad calculada de 171 mOsmol/l (171 mol m⁻³). En los cálculos, se supone que el polietilenglicol no tiene impurezas iónicas y se supone que el pH es tal que el ácido ascórbico se asocia esencialmente por completo.

La sacarosa se incluyó en la Formulación A para minimizar las diferencias de sabor entre las formulaciones. El ácido ascórbico tiene un efecto potenciador del sabor en las formulaciones de preparación intestinal.

A cada voluntario se le administraron 2 litros de cada formulación durante dos horas a una velocidad de 250 ml por 15 minutos. Se recogió la materia fecal ocho horas después del inicio del tratamiento. La cantidad de materia fecal producida se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de los experimentos de comparación de formulación

Parámetro	Form. A	Form. B	Form. C
Peso de materia fecal/g	1.465,2±56,7	1.862±140,8	2.735±199
Volumen de materia fecal/l	1,4±0,0	1,8±0,1	2,7±0,2
Peso de PEG en la materia fecal/g	192,6±16,6	197,0±10,9	177,0±6,8

Tabla 5: Significado estadístico (p) de los experimentos de comparación de formulación

Parámetro	C en comparación con A	C en comparación con B	B en comparación con A
Peso de materia fecal/g	<0,001	0,002	0,005
Volumen de materia fecal/l	<0,001	0,003	<0,001
Peso de PEG en la materia fecal/g	0,63	0,45	0,92

Tal como se observa en las Tabla 4 y 5, la adición de 10 g/l de ácido ascórbico a una formulación de Movicol conduce a un aumento estadísticamente significativo en el peso de la materia fecal y el volumen de la materia fecal.

Además, la adición de 10 g/l de ácido ascórbico y 5,6 g/l de sulfato de sodio a una formulación de Movicol conduce a un aumento estadísticamente significativo incluso mayor en el peso y el volumen de la materia fecal. La preparación C ocasionó que se excretase casi el doble del peso y volumen de materia fecal de la preparación A. Al comparar los resultados para la preparación B y la preparación C, el peso y volumen de la materia fecal se aumentan en aproximadamente el 50 % (significación estadística $p=0,002$ para peso de materia fecal, $p=0,003$ para volumen de materia fecal).

Las soluciones que contienen ácido ascórbico se toleraron razonablemente bien. Tres voluntarios experimentaron náuseas mientras bebían la preparación A (sin ácido ascórbico), mientras que solamente dos voluntarios experimentaron náuseas mientras bebían la preparación B y solamente dos voluntarios experimentaron náuseas mientras bebían la preparación C. Las soluciones B y C se consideraron, ambas, más agradables que la solución A. La solución C, de manera sorprendente, no se consideró menos agradable que la solución B. Además, a pesar del hecho de que la solución C era hipertónica, no se observaron efectos secundarios adversos.

No se observó ningún efecto secundario adverso grave o de otro tipo. Se registró un ligero aumento (estadísticamente no significativo) en los niveles de potasio en sangre y se observó un aumento neto en la ascorbemia en los voluntarios después de ingerir las soluciones, incluyendo el ácido ascórbico.

En conclusión, la adición de 10 g/l de ácido ascórbico a una composición de Movicol conduce a un aumento sustancial y estadísticamente significativo en el peso de la materia fecal y el volumen de la materia fecal. El peso y volumen de la materia fecal se aumenta drásticamente de manera estadísticamente significativa mediante la adición de 5,6 g/l de sulfato de sodio a la composición de Movicol/ácido ascórbico. La solución que comprende Movicol, ácido ascórbico y sulfato de sodio fue, por consiguiente, la solución de limpieza más eficaz y, de manera sorprendente, la eficacia mejorada no estuvo acompañada de ningún efecto secundario adverso ni se vio

comprometido el sabor.

Las pruebas adicionales en las que las propiedades de las composiciones desveladas en el presente documento se comparan con composiciones que actualmente se encuentran disponibles muestran también que las composiciones desveladas en el presente documento son aquéllas con propiedades sorprendentemente superiores.

5 Ejemplo 2: Comparación de las composiciones

Se llevó a cabo una prueba para investigar el efecto sobre la eficacia de las soluciones de limpieza que tienen utilidad en la invención para alterar, de manera independiente, las cantidades de los componentes PEG, sulfato de sodio y ácido ascórbico. Se investigaron seis composiciones. Las formulaciones se prepararon en forma de soluciones acuosas que comprendían las composiciones, A a F. La cantidad de cada componente en las composiciones A a F por litro de formulación se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Composiciones A a F

Comp.	Ingrediente (g)				NaCl	KCl	Osmolaridad mOsmol/l (mol m ⁻³)
	PEG 3350	Sulfato de sodio	Acido ascórbico	Ascorbato de sodio			
A	100	7,5	0,0	0,0	2,691	1,058	308
B	100	7,5	5,0	0,0	2,691	1,058	337
C	100	7,5	5,0	5,0	2,691	1,058	379
D	100	7,5	10,0	0,0	2,691	1,058	365
E	100	5,0	5,0	5,0	2,691	0,819	329
F	125	7,5	5,0	5,0	3,217	1,155	416

NB Todas las composiciones tenían sabor a limón. El aromatizante de limón fue Ungerer Lemon SDF obtenido a través de RSSL Pharma.

La composición E (que contiene 100 g de PEG, 5 g de fosfato de sodio, 5 g de ácido ascórbico, 5 g de ascorbato de sodio, electrolitos y aromatizante) fue la composición de referencia para el estudio.

A los voluntarios se les informó de los objetivos y procedimientos del estudio y se obtuvo el consentimiento informado. Se obtuvieron los antecedentes médicos de cada voluntario y se realizó una exploración física. Se reclutaron 30 voluntarios. A cada voluntario se le asignó aleatoriamente dos composiciones de tratamiento diferentes, de tal manera que, en total, cada composición se sometiera a ensayo 10 veces. El ensayo de cada composición tardó en realizarse un día y los dos ensayos para cada voluntario se separaron mediante un periodo de "reposo farmacológico" de 7 a 15 días.

Se recogieron muestras de orina procedentes de cada voluntario durante el día anterior a la prueba clínica. A los voluntarios se les instruyó para que ayunaran durante una noche antes de la prueba y, el día del ensayo, llegaron al hospital especializado a las 8 de la mañana. Cada voluntario bebió 2 litros de la composición asignada durante un periodo de 2 horas (dos vasos de 125 ml aproximadamente cada 15 minutos). El volumen y peso de la materia fecal se evaluaron desde el inicio de la bebida y durante las 8 horas posteriores. A los voluntarios, generalmente, no se les permitió comer durante el periodo de ensayo, pero se les permitió beber agua 4 horas después del inicio del estudio a los voluntarios que refirieron sed y/o parecieron deshidratados.

El peso, la presión arterial y la frecuencia del pulso se midieron antes del tratamiento y 8 horas después del inicio del tratamiento, o tan pronto como fue necesario a criterio del investigador. Se tomó una muestra de sangre 4 horas después del inicio del tratamiento para el análisis de electrolitos, urea, creatina, hematocrito y proteína total en suero. Se congeló una segunda muestra de sangre para la evaluación posterior del ácido ascórbico. Se recogió orina entre el inicio del tratamiento y el final del periodo de ensayo. También se evaluaron los electrolitos en la orina en un volumen recogido durante el día de la prueba. Otra muestra de orina se congeló para la evaluación posterior de ácido ascórbico.

Los voluntarios dieron una evaluación del sabor de la preparación inmediatamente después de terminar de beber la cantidad total de la solución.

En caso de abandono, de incumplimiento o de un acontecimiento adverso grave no relacionado con el estudio, los voluntarios se reemplazaron de tal manera que se obtuvieron 30 conjuntos de datos útiles. De manera similar, también se reemplazó cualquier voluntario que necesitara algún medicamento durante la prueba que pudiera influir en el tránsito intestinal o interferir con el medicamento de estudio. En total, se tuvieron que reemplazar 6 voluntarios durante el estudio.

A cada voluntario se le administró aleatoriamente una de las 6 composiciones para el primer ensayo y una diferente de las 6 composiciones para el segundo ensayo. Cada voluntario es, por tanto, su propio control y se aumenta la potencia del estudio. Cada composición de PEG tuvo un aspecto visual similar y, después de la disolución en agua, el volumen y aspecto de las composiciones fueron similares. Las composiciones tenían diferentes sabores.

La mayor parte de la materia fecal se suministró 4 horas después del inicio del estudio.

Resultados de la eficacia de las composiciones

El volumen y los pesos de las materiales fecales recogidas durante el estudio se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Volumen y peso totales de la materia fecal

	A	B	C	D	E	F
Volumen (l)						
Media	1,926	2,249	2,613	2,510	2,195	2,555
D.T.	0,598	0,437	0,538	0,442	0,369	0,755
Intervalo	0,65-2,62	1,58-2,84	1,80-3,40	1,44-3,08	1,49-2,60	1,17-3,50
Peso (g)						
Media	1.992	2.306	2.684	2.533	2.283	2.638
D.T.	625	437	567	442	381	745
Intervalo	650-2.744	1.630-2.920	1.830-3.557	1.526-3.150	1.581-2.765	1.280-3.513

La media de volumen de materia fecal varió entre 1,9 y 2,6 litros.

5 Tal como se observa en la Tabla 7, las medias de volumen de materia fecal para las seis composiciones varían entre 1,9 y 2,6 litros. Considerando los valores medios, las composiciones D, F y C dieron como resultado un mayor volumen de materia fecal que las composiciones B y E que, a su vez, dieron como resultado un mayor volumen de materia fecal que la composición A. La variabilidad en cada muestra fue mayor que lo esperado (desviación típica promedio 443 ml) y, en consecuencia, una comparación general entre las composiciones no fue estadísticamente significativa ($p < 0,217$). Se observaron resultados similares para el peso de la materia fecal ($p < 0,318$). Cuatro voluntarios individuales (uno en cada tratamiento A, B, C y F) no se adherieron estrictamente al protocolo. En el caso de la composición B y la composición F, tuvo lugar una pequeña cantidad de vómito durante la toma del tratamiento en uno de los sujetos y en el caso de las composiciones A y C, se ingirió una cantidad reducida de solución de composición (1.000 cc y 1.500 cc, respectivamente) por parte de uno de los sujetos. Cuando los resultados se analizaron, excluyendo aquellos tratamientos, la interpretación estadística permaneció sin cambios.

10 Se registró el tiempo necesario para que los voluntarios ingirieran las soluciones de tratamiento y los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Tiempo para la ingesta de la formulación

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

No hubo ninguna correlación entre el tiempo de ingesta de la formulación y el volumen de la materia fecal ($r = -0,125$ $p < 0,340$).

20 Se pidió a los voluntarios que clasificaran el sabor de las soluciones en cuanto a sal, ácido y dulzor en una escala de 0 a 3 en la que 0 = muy agradable, 1 = no es malo, 2 = tolerable y 3 = intolerable. Los resultados de la respuesta del sabor se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Puntuaciones de sabor

	A	B	C	D	E	F
Sal						
Media ± D.T.	2,6±0,5	2,6±0,5	2,4±0,5	2,1±0,6	2,1±0,4	2,1±0,4
Intervalo	2-3	2-3	2-3	1-3	1-3	2-3
Acido						
Media ± D.T.	1,4±0,7	2,0±0,5	1,6±0,5	1,9±0,7	1,8±0,4	1,8±0,4
Intervalo	0-2	1-3	1-2	1-3	1-2	1-2
Espeso						
Media ± D.T.	2,1±0,6	2,1±0,4	2,1±0,6	2,3±0,7	2,1±0	2,1±0,6
Intervalo	1-3	2-3	1-3	1-3	2-2	1-3

25 No hubo diferencias significativas entre las soluciones cuando se evaluó la salinidad ($p < 0,459$) o el dulzor ($p < 0,238$). Sin embargo, la evaluación del sabor ácido de las diferentes soluciones fue significativamente diferente ($p < 0,039$), siendo la composición A la menos ácida y la composición B la más ácida. Cabría esperar que la composición A fuese menos ácida dado que no contiene nada de ácido ascórbico.

30 En términos de eficacia, no hubo diferencias generales estadísticamente significativas entre las composiciones. Esto se debió, en gran medida, al gran grado de variabilidad. Sin embargo, la adición de 10 g de ácido ascórbico (ácido ascórbico o mezcla de ácidos ascórbicos y ascorbato de sodio) dio los mejores resultados. Por tanto, se concluyó que los tratamientos C y D eran las soluciones más eficaces.

Evaluación clínica de laboratorio

Se analizó el contenido iónico de la materia fecal. Los resultados para la composición D se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados del ionograma de materia fecal para la composición D

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

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los ionogramas de los seis tratamientos diferentes.

5 El % de hematocritos se midió antes y después del tratamiento y los resultados para la composición D se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: % de hematocritos antes y después del tratamiento para la composición D

	% de hematocritos
Antes	
N	10
Media ± D.T.	42,1±4,4
Intervalo	31,7-46,0
Después	
N	8
Media ± D.T.	43,3±5,6
Intervalo	29,8-48,3
Diferencia	
N	9
Media ± D.T.	1,47±0,52

Múltiples comparaciones entre el % de hematocritos para las diferentes composiciones no revelaron diferencias estadísticamente significativas. Se obtuvieron resultados similares para las composiciones A, B, C, E y F.

10 Se midieron las concentraciones de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato en la sangre antes y después de la ingesta de las composiciones. Los resultados se muestran en las Tablas 12, 13, 14 y 15.

Tabla 12: Cambio en la concentración de sodio en sangre (mmol/l)

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

15 Tal como se observa en la Tabla 12, se observó una diferencia significativa de límite entre las composiciones B y C ($p = 0,053$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las composiciones B y F ($p = 0,016$) y entre las composiciones E y F ($p = 0,039$). La composición F ocasionó el aumento más grande en los niveles de sodio en sangre.

Tabla 13: Cambio en la concentración de potasio en sangre (mmol/l)

	A	B	C	D	E	F
Antes						
N	10	10	9	10	9	10
Media ± D.T.	4,1±0,4	4,0±0,2	4,0±0,2	4,0±0,3	4,1±0,2	3,9±0,2
Intervalo	3,5-4,5	3,7-4,3	3,7-4,5	3,4-4,5	3,7-4,4	3,5-4,2
Después						
N	10	10	10	10	10	10
Media ± D.T.	4,1±0,4	4,4±0,3	4,5±0,3	4,6±0,2	4,2±0,4	4,3±0,3
Intervalo	3,3-4,6	4,0-4,9	4,0-5,0	4,2-4,9	3,5-5,0	3,9-4,8

	A	B	C	D	E	F
Diferencia						
N	10	10	9	10	9	10
Media ± D.T.	0,08±0,09	0,41±0,11	0,51±0,10	0,61±0,13	0,19±0,14	0,43±0,07

Las múltiples comparaciones no mostraron diferencias significativas entre las composiciones.

Tabla 14: Cambio en la concentración de cloruro en sangre (mmol/l)

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

Tal como se observa en la Tabla 14, se observó una diferencia significativa de límite entre las composiciones A y D ($p = 0,056$). Se observó una diferencia significativa entre las composiciones A y F ($p = 0,010$), las composiciones B y F ($p = 1,036$), las composiciones D y E ($p = 0,031$) y las composiciones E y F ($p = 0,005$). La composición F ocasionó el aumento más grande en la concentración de cloruro en sangre.

5

Tabla 15: Cambio en la concentración de bicarbonato en sangre (mmol/l)

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

Múltiples comparaciones mostraron una diferencia significativa entre las composiciones A y D ($p = 0,010$) y entre las composiciones E y F ($p = 0,035$).

10 Se midieron la urea, creatinemia y protidemia en sangre. Los resultados para la composición D se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Cambio en los niveles de urea, creatinemia y protidemia en sangre para la composición D

	Urea (mmol/l)	Creatinemia (mmol/litro)	Protidemia (g/l)
Antes			
N	10	10	10
Media ± D.T.	4,9±0,9	81,4±11,9	75,3±4,8
Intervalo	3,6-6,3	64-98	69-83
Después			
N	10	10	10
Media ± D.T.	4,5±1,0	80,9±13,6	78,9±5,8
Intervalo	2,6-5,8	59-98	70-87
Diferencia			
N	10	10	10
Media ± D.T.	-0,39±0,21	-0,50±1,66	3,60±1,77

Múltiples comparaciones entre las composiciones no mostraron diferencias significativas. Se obtuvieron resultados similares para las composiciones A, B, C, E y F.

15 Un análisis multivariado de diferencias para todos los parámetros biológicos no mostró resultados significativos.

También se analizó el contenido de sodio, potasio y cloruro en la orina. Los resultados para el grupo de voluntarios a los que se les administró la composición D se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17: Cambio en el contenido de sodio, potasio y cloruro en la orina para la composición D

	Contenido de sodio (mmol)	Contenido de potasio (mmol)	Contenido de cloruro (mmol)
Antes			
N	10	10	9
Media ± D.T.	63,6±33,8	38,9±21,3	69,8±34,6
Intervalo	23,5-105,0	7,8-69,0	19,7-112,0
Después			
N	10	10	10
Media ± D.T.	46,6±47,1	24,8±20,8	53,7±48,4
Intervalo	3,1-161,6	4,9-64,8	6,8-164,8

Se observó una ligera disminución estadísticamente no significativa en el nivel de sodio, potasio y cloruro en la orina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento de la composición. Se obtuvieron resultados similares para las composiciones A, B, C, E y F.

Se midió también la ascorburia y los resultados se muestran en las Tablas 18 y 19.

Tabla 18: Ascorburia (µmol/litro)

	A	B	C	D	E	F
N	8	8	7	7	4	4
Media	445,3	5.266,9	7.292,1	8.408,6	8.046,3	2.556,5
D.T.	668,3	4.402,9	1.781,4	9.641,3	2.437,7	3.690,4
Intervalo	17-1.756	158-15.141	4.913-9.463	129-28.390	4.482-9.835	338-8.403

Tabla 19: Ascorburia (pmol)

	A	B	C	D	E	F
N	8	8	7	7	4	4
Media	154,3	1.690,1	2.631,3	2.152,1	2.423,6	1.141,2
D.T.	223,0	1.473,1	1.134,9	1.856,4	1.406,1	1.818,1
Intervalo	2,5-527	47-4.845	1.103-4.216	77-5.678	448-3.740	108-3.861

No hubo diferencias significativas entre las composiciones en términos de µmol/litro o µmol de ascorburia (pc 0,303 y pc 0,641, respectivamente). Tal como se esperaba, la composición A mostró el nivel más bajo de ascorburia debido a que la solución no contenía nada de ácido ascórbico ni de sales de sodio

En conclusión, todas las alteraciones bioquímicas no tuvieron significación clínica y todas las composiciones se toleraron clínica y biológicamente bien.

Conclusiones de experimentos dirigidos a las composiciones:

Tabla 20: Resumen de resultados para las composiciones A a F

Comp.	PEG 3350	Sulfato de sodio	Ingrediente (g) Acido ascórbico	Ascorbato de sodio	Osmol. mOsmol/l (mol m ⁻³)	Vol. 1 Materia fecal media	Disminución media en HCO ₃ ⁻ mmol/l
A	100	7,5	0,0	0,0	308	1,9	0,2
B	100	7,5	5,0	0,0	337	2,2	2,1
C	100	7,5	5,0	5,0	379	2,6	1,8
D	100	7,5	10,0	0,0	365	2,5	3,4
E	100	5,0	5,0	5,0	329	2,2	1,9
F	125	7,5	5,0	5,0	416	2,6	0,7

Tal como se observa a partir de los datos en la Tabla 20, las composiciones que comprenden 7,5 g de sulfato de sodio (A, B, C, D y F) dieron origen a un mayor volumen de materia fecal que la composición que comprende solamente 5 g de sulfato de sodio (E). No se observaron diferencias significativas entre las soluciones equivalentes que contenían 100 g de polietilenglicol (C) y 125 g de polietilenglicol (F). Las composiciones que contenían ácido ascórbico y/o ascorbato de sodio (B, C, D, E y F) dieron origen a volúmenes mayores de materia fecal que la composición sin ácido ascórbico o ascorbato de sodio (A). Las composiciones que contenían 10 g de ácido ascórbico (D) o 5 g de ácido ascórbico más 5 g de ascorbato de sodio (C, E y F) dieron origen a un mayor volumen de materia fecal que las composiciones que contenían 5 g de ácido ascórbico solamente (B). La preparación que contenía 100 g de polietilenglicol, 7,5 g de sulfato de sodio y 10 g de ácido ascórbico indujo una caída clínicamente significativa en los niveles de bicarbonato en plasma (D). Esa caída no se observó en el caso de la composición que contenía 100 g de polietilenglicol, 7,5 g de sulfato de sodio, 5 g de ácido ascórbico y 5 g de ascorbato de sodio (C).

La pérdida de peso fue de aproximadamente 1 kg para todos los voluntarios, a pesar de una disminución en el volumen de orina (200-300 ml durante 8 horas). La protidemia y los hematocritos se aumentaron, lo que explica una ligera deshidratación. La natremia y la potasemia también se aumentaron ligeramente. La concentración de polietilenglicol en la materia fecal se evaluó en los grupos de tratamiento D y F solamente. Los volúmenes de materia fecal apenas se correlacionaron con la cantidad de PEG medida en la materia fecal recogida.

Ejemplo 3: Estudio de la ingesta de la composición de limpieza de colon intercalada con la ingesta de agua

Se reclutaron diez sujetos para el estudio y se les entregó un consentimiento informado escrito antes de su inicio. A

5 cada voluntario se le administraron 2 litros de la composición D, tal como se define en el Ejemplo 2. La composición se administró de acuerdo con dos modos diferentes de administración en dos ocasiones diferentes separadas por un periodo de reposo farmacológico. En el modo de administración 1, el voluntario bebió 2 litros de la composición D en 2 horas, tal como en el caso del Ejemplo 2. De acuerdo con el modo de administración 2, el voluntario bebió 1 litro de composición en 1 hora, seguido de 500 ml de agua durante la siguiente hora, seguidos de un segundo litro de la composición durante la siguiente hora, seguido de 1.000 ml de agua durante las 2 horas siguientes.

La materia fecal se recogió durante las 8 horas siguientes al inicio de la administración. Una comparación de los pesos de la materia fecal obtenidos mediante los dos modos de administración se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21: Comparación del peso de materia fecal de acuerdo con el modo de administración

	Modo 1	Modo 2
Peso (g)		
N*	9	9
Media	2.464	2.726
D.T.	409	198
Intervalo	1.526-2.865	2.350-2.920
* Número de sujetos		

10 El volumen de materia fecal generado después de la administración de la composición D se aumenta en aproximadamente 300 ml usando el modo 2, en comparación con el modo 1. Cuando se solicitó calificar su impresión de la tolerancia del tratamiento en una escala visual analógica (VAS en inglés) en la que 0 mm= apreciación excelente y 100 mm= muy mala apreciación, la tolerancia se clasificó tal como se muestra en la Tabla 22.

15 **Tabla 22: Comparación de la tolerancia en VAS de acuerdo con el modo de administración**

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

Se observó una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,0276$) de 10 mm en la escala VAS a favor de una mejor tolerancia para el modo de administración 2. Entre nueve pacientes, ocho prefirieron el segundo modo de administración.

20 **Ejemplo 4: Evaluación de la eficacia y la seguridad de la solución de limpieza de colon en pacientes sometidos a endoscopia**

A 30 pacientes (12 hombres, 18 mujeres, media de edad 51 +/- 11) se les administraron 2 litros de una composición de limpieza de colon que comprendía, para un litro de solución, los materiales mostrados en la Tabla 23.

Tabla 23: Experimento de endoscopia con solución de limpieza de colon

Material	Peso (g) por l de preparación
PEG 3350	100,0
Sulfato de sodio	7,5
Acido ascórbico	4,7
Ascorbato de sodio	5,9
Cloruro de sodio	2,69
Cloruro de potasio	0,93
Aromatizante de limón	2,015
Acido cítrico anhidro	1,565
Acesulfamo K	0,35
Osmolaridad calculada	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)

La solución de limpieza de colon se proporcionó en una pauta de la siguiente manera:

- 25 Primera hora: 1 litro de solución ingerida por vía oral
 Segunda hora: 0,5 litros de agua ingerida por vía oral
 Tercera hora: 1litro de solución ingerida por vía oral
 Cuarta hora: al menos 0,5 litros de agua ingerida por vía oral en 1,5 horas

30 La limpieza del colon se evaluó por parte del colonoscopista en una escala de 4 puntos (muy buena para todos los segmentos de colon = calidad 4, buena para todos los segmentos de colon = calidad 3, al menos un segmento de colon con heces fecales residuales totalmente o parcialmente retirables = calidad 2 o 1, al menos un segmento de colon con materia fecal dura pesada = calidad 0). Después, se clasificaron las puntuaciones como A para la calidad 3 o 4, B para la calidad 1 o 2 y C para la calidad 0. El investigador juzgó la calidad de la preparación de colon como muy buena o buena en 20 pacientes, en al menos una sección moderada en 6, mala en 3 y muy mala en 1, lo que
 35 llevó a una puntuación final de 20A, 9B y 1C.

- 5 El peso medio de materia fecal fue de 2.866 +/- 667 g y el volumen medio de fluido retirado del colon durante la colonoscopia fue de 130 +/- 124 ml. La tolerancia digestiva de la preparación fue buena en 26 pacientes, moderada en 2 y mala en 2. Solamente un paciente experimentó un vómito profuso. No se observaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones iónicas de cloruro o bicarbonato en sangre durante el periodo del tratamiento.

Ejemplo 5: Ejemplos de formulación

Formulación 1 de producto aromatizado

Tabla 23: Composición de LIMÓN UNGERER

Material	% en p/p	Peso (g) por 125 ml de preparación
Base de Movicol	96,275	13,7008
Acesulfamo K	0,321	0,0455
Talina	0,058	0,0082
NHDC	0,058	0,0082
Acido cítrico	0,078	0,0110
Natrosol 250 M	1,840	0,2606
Limón	0,920	0,1303

- 10 La talina es un potenciador de sabor que comprende Taumatina (disponible a través de The Talin Food Company, Merseyide, Inglaterra). NHDC (diclorhidrato de neohesperidina) es un edulcorante, (disponible a través de Evesa, P.O. Box 103, 11300 La línea de la Concepción, Cádiz, España). Natrosol 250 M es una hidroxietilcelulosa disponible a través de Hercules Incorporated via Aqualon.

Formulación 2 de producto aromatizado

Tabla 24: Producto de composición de FRESA UNGERER

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

- 15 Formulación 3 de producto aromatizado

Tabla 25: Composición de aromatizante de pomelo IFF

Material	% en p/p	Peso (g) por 2 l de preparación
PEG 350	79,24	200,0
Sulfato de sodio	5,94	15,0
Acido ascórbico	3,96	10,0
Ascorbato de sodio	3,96	10,0
Cloruro de sodio	2,13	5,38
Cloruro de potasio	0,84	2,12
Polvo de aromatizante de pomelo IFF	2,41	6,08
Acido cítrico anhidro	1,23	3,10
Acesulfamo K	0,28	0,70
Osmolaridad calculada	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)	392 mOsmol/l (mol m ⁻³)

Formulación 4 de producto aromatizado

Tabla 26: Composición de GROSELLA UNGERER

Material	% en p/p	Peso (g) por 2 l de preparación
PEG 350	79,81	200,0
Sulfato de sodio	5,99	15,0
Acido ascórbico	3,99	10,0
Ascorbato de sodio	3,99	10,0
Cloruro de sodio	2,15	5,38
Cloruro de potasio	0,85	2,12
Grosella Ungerer	1,62	4,06
Acido cítrico anhidro	1,24	3,10
Acesulfamo K	0,28	0,70
Talina	0,08	0,20
Osmolaridad calculada	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)

Formulación 5 de producto aromatizado

Tabla 27: Aromatizante de piña IFF

Material	% en p/p	Peso (g) por 2 l de preparación
PEG 350	79,81	200,0
Sulfato de sodio	5,99	15,0
Acido ascórbico	3,99	10,0
Ascorbato de sodio	3,99	10,0
Cloruro de sodio	2,15	5,38
Cloruro de potasio	0,85	2,12
Polvo de aromatizante de piña IFF	1,70	4,06
Acido cítrico anhidro	1,26	3,10
Acesulfamo K	0,29	0,70
Osmolaridad calculada	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)

Formulación 6 de producto aromatizado
Tabla 28: Composición de vainilla IFF + limón Givaudan-Roure y lima Flav-o-lok

Material	% en p/p	Peso (g) por 2 l de preparación
PEG 350	78,95	200,0
Sulfato de sodio	5,92	15,0
Acido ascórbico	3,95	10,0
Ascorbato de sodio	3,95	10,0
Cloruro de sodio	2,12	5,38
Cloruro de potasio	0,84	2,12
Polvo de aromatizante de vainilla IFF	1,61	4,07
Limón Givaudan-Roure y Lima Flav-o-lok	1,15	2,91
Acido cítrico anhidro	1,22	3,09
Acesulfamo K	0,29	0,70
Osmolaridad calculada	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)	392 mOsmol/l (392 mol m ⁻³)

- 5 En los siguientes ejemplos, los componentes de ácido ascórbico y ascorbato de sodio se envasan por separado de otros componentes para mejorar su estabilidad.

a) Composición que contiene ácido cítrico

La composición se proporciona en dos sobres. El contenido de los dos sobres constituye, en conjunto, hasta un litro de solución de limpieza de colon mediante la adición de agua.

SOBRE 1

PEG 3350:	100,000 g
Sulfato de sodio:	7,500 g
Cloruro de sodio:	2,691 g
Cloruro de potasio:	0,930 g
Acido cítrico anhidro:	1,565 g
Acesulfamo K:	0,350 g
Aromatizante de limón:	2,015 g
PESO TOTAL DE INGREDIENTES DEL SOBRE 1	115,051 g

SOBRE 2

Acido ascórbico:	4,700 g
Ascorbato de sodio:	5,900 g
PESO TOTAL DE INGREDIENTES DEL SOBRE 2	10,600 g

- 10 **b) Composición que contiene aspartamo**

La composición se proporciona en dos sobres. El contenido de los dos sobres constituye, en conjunto, hasta un litro de solución de limpieza de colon mediante la adición de agua.

SOBRE 1 (en gramos por litro)

PEG 3350:	100,000 g
Sulfato de sodio:	7,500 g
Cloruro de sodio:	2,691 g
Cloruro de potasio:	1,015 g
Aspartamo	0,233 g
Acesulfamo K:	0,117 g
Aromatizante de limón (Ungerer V3938-1N1)	0,340 g
PESO TOTAL DE LOS INGREDIENTES DEL SOBRE 1	111,896 g

SOBRE 2 (en gramos por litro)

Acido ascórbico:	4,700 g
Ascorbato de sodio:	5,900 g
PESO TOTAL DE INGREDIENTES DEL SOBRE 2	10,600 g

Ejemplos comparativos

Se realizaron diversas investigaciones sobre la reducción del volumen de soluciones de la técnica anterior requerida para alcanzar un despeje de colon satisfactorio. Se añadieron laxantes estimulantes, por ejemplo, bisacodilo, picosulfato o senna, a una solución GoLYTELY. Fueron eficaces para alcanzar el despeje intestinal, pero se aumentó el riesgo de alteraciones de electrolíticos en plasma. En un experimento adicional, se halló que una solución GoLYTELY hiper concentrada (polvo para dos dosis de un litro constituyeron solamente hasta un litro) fue eficaz en el despeje intestinal, pero la solución no fue agradable, es decir, los participantes en la prueba encontraron el sabor de la solución tan desagradable que la ingesta de la solución fue muy difícil. En ausencia de supervisión directa por parte de un profesional médico, es probable que ese grado de desagradable conduzca al incumplimiento del paciente.

Ejemplo 6: Pruebas clínicas

Se realizaron dos pruebas clínicas de fase III con el objetivo de demostrar una seguridad igual a la de una composición de polietilenglicol + electrolitos (PGE+E) y una aceptación de paciente igual a la de soluciones de fosfato de sodio, ambas preparaciones en uso actual para la limpieza del intestino antes de una colonoscopia.

15 Prueba clínica 1

Centro/s de estudio:

Prueba clínica multicéntrica que implica un total de 12 unidades especializadas de gastroenterología de Alemania.

Objetivos:

20 Demostrar que la solución oral de limpieza intestinal NRL994 (véase más adelante) no es menos eficaz que el tratamiento convencional actual (PGE+E, Klean-Prep®, véase más adelante) con respecto a la calidad global de la preparación intestinal en pacientes en los que se ha programado la realización de una colonoscopia.

Metodología:

25 El estudio se llevó a cabo como un estudio de fase III, aleatorio, de enmascaramiento sencillo, controlado con compuesto activo, multicéntrico y de no inferioridad con dos grupos de tratamiento paralelos. Los pacientes fueron pacientes internados en hospitales y reclutados uno o dos días antes del procedimiento endoscópico electivo. Se ingirieron ambos productos de investigación en dos dosis divididas iguales; la limpieza intestinal comenzó la noche antes de la intervención, cuando se debía ingerir la primera mitad de la solución de limpieza; la preparación intestinal continuó la mañana de la colonoscopia con la segunda mitad de la dosis. La participación de un paciente en el estudio acabó una vez finalizado el procedimiento endoscópico.

30 Número de sujetos:

Se reclutaron 362 pacientes hospitalizados para someterse a una colonoscopia completa programada.

Diagnóstico y criterios de inclusión:

35 Los pacientes hospitalizados, hombres o mujeres, que han otorgado su consentimiento informado escrito, de 18 a 85 años de edad, se sometieron a una colonoscopia programada, sin antecedentes de cirugías colónicas, sin contraindicaciones para colonoscopia o para el tratamiento con NRL994.

Producto de ensayo NRL 994, dosis, modo de administración

40 Producto de ensayo: una dosis de NRL994 consiste en 100 g de PEG 3350, 7,5 g de sulfato de sodio, 4,7 g de ácido ascórbico, 5,9 g de ascorbato de sodio, 46 mmol de cloruro de sodio y 12,46 mmol de cloruro de potasio. El producto se aromatiza con aromatizante de limón (2,015 g), ácido cítrico anhidro (1,565 g) y acesulfamo de potasio (0,35 g). (El producto es el mismo que el usado en el Ejemplo 4, véase la Tabla 23). El polvo de una dosis ha de diluirse en 1.000 ml de agua.

Dosis total: dos dosis, cada una de 1 litro (total, 2 litros).

Metodología: cada dosis de un litro de NRL994 debe ingerirse en una hora, seguida de 500 ml de fluido transparente adicional.

45 Duración del tratamiento:

La ingesta de NRL994 fue en dos dosis divididas de un litro cada una, separada por una pausa nocturna: la primera dosis tuvo que tomarse la tarde o la noche antes de la intervención (hasta las 22:00) y la segunda dosis la mañana de la colonoscopia (desde las 06:00 en adelante). Se requirió un intervalo de tiempo de al menos una hora entre el final de la ingesta y el inicio de la colonoscopia.

50 Terapia de referencia, dosis, modo de administración:

Producto de referencia: PEG+E (Klean-Prep®) consistía en 59 g de PEG 3350, 5,7 g de sulfato de sodio, 1,5 g de cloruro de sodio, 0,7 g de cloruro de potasio y 1,7 g de bicarbonato de sodio. El producto se aromatizó con aromatizante de vainilla y edulcorante. El polvo de una dosis debía diluirse en 1.000 ml de agua.

Dosis total: cuatro dosis, cada una de 1 litro (total, 4 litros).

Metodología: un litro debía ingerirse en una hora (250 ml por 15 minutos).

Duración del tratamiento:

5 La ingesta de las cuatro dosis de PEG+E (Klean-Prep®) fue también en cantidades divididas, separadas por una pausa nocturna: se tuvieron que tomar dos dosis (2 litros) la tarde o noche antes de la intervención (hasta las 22:00) y dos dosis adicionales (2 litros) la mañana de la colonoscopia desde las 05:00 en adelante. Se requirió un intervalo de tiempo de al menos una hora entre el final de la ingesta y el inicio de la colonoscopia.

Medicamento concomitante:

No se permitió la administración concomitante de otros productos conocidos por tener una acción de limpieza intestinal (soluciones de lavado intestinal, laxantes potentes, enemas).

10 **Evaluación del cumplimiento:**

15 A los pacientes se les proporcionaron instrucciones detalladas sobre cómo preparar y usar la solución NRL994 o PEG+E (Klean-Prep®); en la mayoría de los casos, el medicamento se tomó bajo supervisión de un profesional de enfermería. Adicionalmente, el cumplimiento del paciente se evaluó mediante la comparación del número de sobres distribuidos con el de los sobres usados. Todos los pacientes debían registrar los volúmenes reales de solución NRL994 o PEG+E (Klean-Prep®) ingeridos y cualquier cantidad restante.

Criterios de evaluación:

Programa:

Día 2 o Día 1: evaluación de la elegibilidad, los antecedentes médicos y el análisis de laboratorio;

20 Día 1: por la noche, inicio de preparación intestinal (primera dosis de NRL994 o primeras dos dosis de PEG+E [Klean-Prep®]);

Día 0: por la mañana, finalización de la preparación intestinal (segunda dosis de NRL994 o últimas dos dosis de PEG+E [Klean-Prep®]), seguida de la colonoscopia al menos una hora después de haber completado la toma de la última dosis.

Criterios para evaluar la eficacia:

25 El criterio principal de eficacia fue la calidad global de limpieza intestinal juzgada por un panel de expertos en gastroenterología independientes y con enmascaramiento sobre la base de las cintas de vídeo registradas durante el procedimiento de colonoscopia. Otros criterios de valoración fueron el grado de limpieza intestinal por segmento intestinal definido, la calidad general de la limpieza intestinal por parte del endoscopista local, el uso global de la solución de lavado intestinal y la facilidad global para realizar la colonoscopia. La aceptación del paciente se documentó mediante una tarjeta diaria para determinar los siguientes parámetros: evaluación del sabor, evaluación global del sabor, grado de satisfacción del paciente, aceptabilidad global del paciente y cumplimiento del paciente con la toma de volumen y las restricciones dietéticas. Además, se evaluó la seguridad y la tolerancia.

30

Procedimientos estadísticos:

35 El objetivo principal del estudio fue demostrar que el efecto de limpieza de intestino de una NRL994 de bajo volumen no es peor que el de una pauta de limpieza intestinal convencional de alto volumen (PEG+E). Se debía concluir la no inferioridad de la NRL994 si el límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 97,5 % de la diferencia en los índices de éxito entre los dos grupos de tratamiento no superaba el -15 %.

40 Se realizaron un análisis por protocolo (PPA en inglés) y un análisis por intención de tratar (ITT en inglés). Aunque el primero se basó exclusivamente en las clasificaciones del panel de expertos independientes, en el último se reemplazaron los resultados no disponibles del panel de expertos por las clasificaciones del colonoscopista; los pacientes, en los que no se disponía de ninguna clasificación, se trataron como fallos de tratamiento. Además, el análisis de intención de tratar modificado (mITT en inglés) se realizó usando una definición diferente de cumplimiento del tratamiento para los pacientes asignados a este conjunto de datos.

45 El análisis de eficacia principal se realizó sobre la base de la población por protocolo y usando los índices de éxito calculados a partir de las clasificaciones realizadas por el panel de expertos independientes.

Los datos paramétricos se analizaron por medio de estadísticas resumen convencionales habituales (media, DT, mediana, mín., máx.); para los datos categóricos, se calcularon las tablas de frecuencia.

Resumen de resultados:

50 Este estudio fue un estudio de no inferioridad para un parámetro de eficacia (limpieza intestinal). Se reclutó un total de 362 pacientes. Dos pacientes abandonaron el estudio antes de la aleatorización y de la ingesta del medicamento de estudio. Un paciente adicional se retiró después de la aleatorización debido a alergia al aromatizante de vainilla en PEG+E. A un total de 359 pacientes (NRL994: n= 180 y PEG+E: n= 179) se les administraron al menos algunas cantidades del medicamento de estudio (población de ITT). La edad promedio de los pacientes incluidos fue de aproximadamente 60 años (NRL994: 58,0 ± 16,0 años). Los análisis ITT y PP mostraron para la limpieza de colon una no inferioridad de NRL994 en comparación con PEG+E con un índice de éxito de limpieza de colon del 88,9 % para NRL994 en comparación con el 94,8 % para PEG+E. En general, los resultados de eficacia muestran que la ingesta de un volumen bajo (2 litros) de NRL994 es clínicamente no inferior (±15 %) a la preparación intestinal que

55

5 usa una preparación de PEG+E de volumen grande convencional (4 litros), que se considera como la preparación de referencia. Los pacientes prefirieron de un modo consistente y estadísticamente significativo NRL994 sobre PGE+E sobre la base de varios parámetros que evalúan la aceptación de los pacientes, incluyendo el sabor y el volumen a ingerir. NRL994 fue tan segura como PEG+E y, en general, se toleró bien. No se observó ningún acontecimiento adverso grave. Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia fueron malestar, náuseas, dolor abdominal y vómitos relacionados con el tratamiento. No se observó ninguna diferencia entre NRL994 y PEG+E.

En resumen, NRL994 es tan eficaz y segura como PEG+E y es importante el hecho de que proporciona una aceptación mejorada de la paciente relacionada con la ingesta de un menor volumen.

Prueba clínica 2:

10 **Investigadores:** 17 médicos endoscopistas de hospitales especializados; 4 revisores expertos seleccionados entre los 17 investigadores.

Centro/s de estudios: 17 centros endoscópicos de hospitales especializados localizados en Francia.

Objetivos: evaluar la equivalencia de la eficacia y comparar la seguridad de NRL994 en comparación con una solución de NaP para la limpieza intestinal antes de la colonoscopia.

15 **Metodología:** estudio aleatorizado, de enmascaramiento sencillo (investigador), multicéntrico y controlado con compuesto activo en dos grupos paralelos y con evaluador enmascarado para la variable primaria de la eficacia.

Número de pacientes: 181 hombres, 171 mujeres, total 352.

Diagnóstico y criterios de inclusión:

20 Hombres o mujeres que han dado su consentimiento informado por escrito, pacientes ambulatorios y hospitalizados de 18 a 75 años de edad, se enviaron a la planta de endoscopia para la realización de colonoscopia diagnóstica o terapéutica.

Criterios de exclusión:

- edad <18 o >75 años de edad,
- íleo,
- 25 • sospecha de una oclusión o perforación intestinal,
- megacolon tóxico o congénito,
- antecedentes de resección colónica,
- pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa,
- insuficiencia congestiva cardíaca de grado III o IV según la clasificación NYHA,
- 30 • antecedentes de insuficiencia renal documentados con creatinina >170 microM/l,
- hipersensibilidad conocida a los polietilenglicoles o fosfato de Na y/o Vitamina C,
- deficiencia conocida de G6PD, fenilcetonuria,
- participación simultánea en un estudio con fármaco en investigación o participación en los 90 días anteriores a la entrada en el estudio,
- 35 • mujeres que están embarazadas, o que planean un embarazo, mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usan procedimientos fiables de anticoncepción,
- el sujeto tiene una afección o se encuentra en una situación que, en opinión de los investigadores, puede poner al sujeto en riesgo significativo, puede confundir los resultados del estudio o puede interferir significativamente en el mismo.

40 **Producto de ensayo, dosis, modo de administración:**

Producto de ensayo: NRL994 (véase lo anterior).

Dosis total: dos dosis de NRL994, cada una de 1 litro (total 2 litros).

Metodología: cada litro se debe beber en 1 hora. Además, se tomarán al menos 1.000 ml (o más) de cualquier fluido transparente adicional, excepto leche, después de la ingesta de los 2 litros de NRL994.

45 **Terapia de referencia, dosis, modo de administración:**

Producto de referencia: solución de NaP (Fleet Phospho Soda®)

50 Dosis y metodología: el tratamiento (1 envase) consiste en 2 matraces, cada uno de 45 ml. Cada matraz contiene 21,6 g de monohidrato de fosfato de sodio monobásico con 8,1 g de heptahidrato de fosfato de sodio dibásico en una solución acuosa tamponada. Cada matraz debe disolverse en 125 ml de agua. Cada ingesta de solución de NaP debe estar precedida y seguida de 250 ml (o más, si es necesario) de refrescos transparentes (no leche). Debe haber un retraso de al menos 12 horas entre la toma de las dos dosis de 45 ml de solución de NaP. Además, deben beberse 750 ml de líquidos transparentes (que no sean leche) o más si es necesario entre las dos tomas.

Duración del tratamiento:

55 Ambos tratamientos deben tomarse el día antes del procedimiento de colonoscopia.

Criterios de evaluación:

El criterio de valoración principal fue la calidad global de la limpieza intestinal, juzgada por un endoscopista procedente de un panel de revisores endoscopistas, enmascarado para la preparación asignada, sobre la base de las cintas de vídeo grabadas durante el procedimiento de colonoscopia. Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la calidad global de la limpieza intestinal y la evaluación global realizada por el endoscopista local. La aceptación del paciente se documentó mediante una tarjeta diaria para determinar los siguientes parámetros: satisfacción global del paciente con la preparación intestinal, volumen bebido, facilidad de beber la solución de lavado intestinal, cumplimiento de las restricciones dietéticas, voluntad de beber nuevamente la misma preparación intestinal y el sabor. Además, se evaluó la seguridad y la tolerancia.

Estadística: tal como en la prueba clínica 1.

10 **Resumen de resultados:**

Este estudio es un estudio de equivalencia para un parámetro de eficacia (limpieza intestinal). Se reclutó a un total de 352 pacientes. Se excluyeron seis pacientes de cada grupo de todos los análisis. A un total de 340 pacientes (NRL994: n= 169 y NaP: n= 171) se le administraron al menos algunas cantidades del medicamento de estudio (población de ITT para la seguridad). La edad promedio de los pacientes incluidos fue de aproximadamente 53 años para ambos grupos. El análisis de ITT y PP demostró para la limpieza de colon una equivalencia de NRL994 a NaP con un índice de éxito en la limpieza de colon del 72,5 % para NRL994 en comparación con el 63,9 % para NaP (la ventaja observada para NRL994 sobre NaP fue del +8,6 %, n.s.). En general, los resultados de la eficacia demuestran que la ingesta de 2 litros de NRL994 es equivalente en términos clínicos a la preparación intestinal que usa una solución de NaP.

20 Los parámetros de aceptabilidad para la preparación intestinal de NRL994 demostraron ventajas significativas en comparación con NaP con un mejor sabor, efecto sobre las actividades personales, recomendación dietética y voluntad de tomar la misma preparación intestinal de nuevo. Se prefirió la NaP por su cumplimiento y la facilidad para beber la solución de preparación intestinal.

25 No se observó ningún acontecimiento adverso grave en el grupo al que se le administró NRL994, aunque sí se observaron dos casos de hipopotasemia clínica significativa en el grupo al que se le administró NaP. El número de pacientes que presentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el medicamento de estudio es significativamente mayor en el grupo al que se le administró NaP (11,1 % de pacientes) en comparación con el grupo al que se le administró NRL994 (3,0 %). En particular, el grupo de NaP mostró un número significativo de casos con hiperfosfatemia e hipopotasemia, lo que indica un riesgo para pacientes vulnerables a los que se excluyó de la participación en el estudio realizado debido a los riesgos conocidos asociados a la NaP.

En resumen, la NRL994 es igualmente eficaz como la NaP, pero proporciona una ventaja significativa de comodidad y seguridad para el paciente en comparación con la NaP.

Conclusión:

35 En ambas pruebas de fase III se demuestra una eficacia de la NRL994 igual a la de las soluciones basadas en polietilenglicol + electrolitos (PEG+E) o en fosfato de sodio (NaP), que con frecuencia se usan en la práctica clínica actual. Además, la NRL994 se aceptó mejor que la PGE+E, cuya mejor aceptación está relacionada con el mejor sabor y el menor volumen que se ha de ingerir. Además, se demostró que la NRL994 era tan segura como la PEG+E en un grupo de pacientes con mayores factores de riesgo (pacientes hospitalizados). Además, la comparación con NaP indicó un perfil de seguridad mejorado para la NRL994, sin que se produjeran alteraciones ni trastornos electrolíticos clínicos significativos. En general, la NRL994 proporciona un procedimiento de limpieza intestinal eficaz y seguro con un cumplimiento por parte del paciente equivalente al observado con la NaP. Además, la NRL994 evita la necesidad de limitar su uso a pacientes más jóvenes y más sanos que se someten a una colonoscopia de rutina, tal como se requiere con la NaP.

REIVINDICACIONES

1. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para uso terapéutico en la limpieza del colon de un paciente de acuerdo con una pauta de administración que comprende las etapas consecutivas de:
- 5 a) administrar por vía oral de 500 hasta 3.000 ml de una solución de limpieza de colon que contiene PEG (volumen V_{PEG}) durante un período de tiempo t_1 ; y
b) administrar por vía oral de 300 hasta 1.000 ml de fluido transparente (volumen V_{cf}) durante un período de tiempo t_2 ,
- en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG es una solución hipertónica que comprende
- 10 de 90 g a 150 g por litro de polietilenglicol (PEG),
de 2 a 10 g por litro de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo,
de 3 a 20 g por litro de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico, y
electrolitos seleccionados de cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- 15 siendo la solución hipertónica una solución con una osmolaridad de 330 mOsmol/l o mayor; y siendo el fluido transparente una bebida basada en agua, por ejemplo, seleccionada de agua, limonada, refrescos de cola, refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas, zumos de frutas transparentes (por ejemplo, zumo de naranja o zumo de kiwi o "zumos diluidos con agua" de frutas colados antes de su uso).
- 20 2. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo está/n presente/s en una cantidad de 5 g a 9 g por litro.
3. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el PEG tiene un peso molecular promedio de 2.000 a 4.500 Da.
4. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el PEG tiene un peso molecular promedio de 3.350 o 4.000 y está presente en una
- 25 cantidad de 90 g a 125 g por litro.
5. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG comprende de 5 g a 15 g por litro de una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico en una relación en peso de ácido ascórbico:sal en el intervalo de 2:8 a 8:2.
- 30 6. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la sal de ácido ascórbico se selecciona de ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio.
7. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG comprende cloruro de sodio en
- 35 una cantidad de 1 g a 5 g por litro.
8. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG comprende cloruro de potasio en una cantidad de 0,2 g a 4 g por litro.
9. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG comprende, además, un
- 40 aromatizante.
10. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG comprende, además, un edulcorante.
- 45 11. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que está presente ácido cítrico.
12. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que V_{PEG} es de 500 ml a 2.000 ml, por ejemplo, de 800 ml a 1.500 ml, por ejemplo, aproximadamente 1.000 ml.
- 50 13. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que V_{cf} es de aproximadamente 500 ml.
14. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que t_1 es de 30 minutos a 2 horas, por ejemplo, aproximadamente una hora.
- 55 15. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que t_2 es de 30 minutos a 2 horas, por ejemplo, aproximadamente una hora.
16. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la pauta de administración comprende, además, la etapa de

- c) administrar de 500 hasta 1.500 ml de una segunda solución de limpieza de colon que contiene PEG (volumen V_{2PEG}), por ejemplo, de 800 ml a 1.500 ml, por ejemplo, aproximadamente 1.000 ml, durante un período de tiempo t_3 ;
- 5 y, opcionalmente, la etapa adicional de
d) administrar una segunda dosis de fluido transparente (volumen V_{2cf}), por ejemplo, de 500 ml a 2.000 ml, por ejemplo, de 800 ml a 1.500 ml, por ejemplo, aproximadamente 1.000 ml, durante un período de tiempo t_4 .
17. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que t_3 es de 30 minutos a 2 horas, por ejemplo, aproximadamente una hora.
- 10 18. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en la que t_4 es de 30 minutos a 3 horas, por ejemplo, aproximadamente dos horas.
19. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en la que la segunda solución que contiene PEG tiene las características citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 15 20. Una solución de limpieza de colon que contiene PEG para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que se ingieren 2 litros de solución de limpieza de colon que contiene PEG y, posteriormente, 1.000 ml de fluido transparente.
21. Un procedimiento no terapéutico de limpieza del colon de un mamífero antes de la realización de un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, que comprende las etapas consecutivas de:
- 20 a) administrar por vía oral de 500 hasta 3.000 ml de una solución de limpieza de colon que contiene PEG (volumen V_{PEG}) durante un período de tiempo t_1 ; y
b) administrar por vía oral de 300 hasta 1.000 ml de fluido transparente (volumen V_{cf}) durante un período de tiempo t_2 ,
- en la que la solución de limpieza de colon que contiene PEG es una solución hipertónica que comprende
- 25 de 90 g a 150 g por litro de polietilenglicol (PEG),
de 2 a 10 g por litro de un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo o una mezcla de sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo,
de 3 a 20 g por litro de ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico, y
electrolitos seleccionados de cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- 30 siendo la solución hipertónica una solución con una osmolaridad de 330 mOsmol/l o mayor; y siendo el fluido transparente una bebida basada en agua, por ejemplo, seleccionada de agua, limonada, refrescos de cola, refrescos sin alcohol de zumo concentrado de frutas, zumos de frutas transparentes (por ejemplo, zumo de naranja o zumo de kiwi o "zumos diluidos con agua" de frutas colados antes de su uso).