



Narval Pharma S.A.

SEGUIMIENTOS CLÍNICOS

Laboratorio CA RECHERCHES PIROFRUCTOL



**EVALUACIÓN EN VOLUNTARIOS SANOS DE LA EFICACIA DE UN PRODUCTO QUE
DISMINUYE LA TASA DE ALCOHOLEMIA**

INVESTIGACIÓN SIN BENEFICIO INDIVIDUAL DIRECTO

ESTUDIO N° 97142

**Producto:
PIROFRUCTOL**

Fecha del informe: 17 de Agosto de 1998

Narval Pharma S.A. - C/ Valle de Tena, 20 - 28669 Boadilla del Monte (Madrid)
Tfno: + 34 91 709 01 33/ + 34 902 26 26 46 - Fax: +34 91 351 29 55 - E-mail: narval@narvalpharma.com

INDICE

1-INTRODUCCIÓN	
1-1 Generalidades	2
1-2 Productos analizados	2
1-3 Ensayos anteriores	2
1-4 Justificación del ensayo	3
2-OBJETIVO DEL ENSAYO	3
3-MÉTODO	3
3-1 Periodo del ensayo y su justificación	3
3-2 Aspectos éticos	3
3-3 Plan experimental	3
3-4 Criterios de evaluación	3
3-4-1 Criterios principales	3
3-4-2 Criterios accesorios	4
3-4-3 Norma y aparatos de medición	4
3-4-3-1 Videotricograma	4
3-4-3-2 Evaluación subjetiva	4
3-5 Desarrollo del ensayo	4
3-5-1 Organización del ensayo	4
3-5-1-1 Programa del seguimiento	4
3-5-1-2 Esquema del ensayo	4
3-5-2 Sucesos críticos	6
3-5-2-1 Sucesos indeseables	6
3-5-2-1-1 Procedimiento	6
3-5-2-1-2 Definición	6
3-5-2-1-2 Sucesos indeseables graves de declaración inmediata	6
3-5-2-2 Abandono prematuro del ensayo	6
3-5-3 Recuento y validación de los datos	7
3-5-4 Visitas del monitor del ensayo	7
3-5-5 Seguro de calidad	7

3-6 Selección de los individuos	8	
3-6-1 Criterios de pre-inclusión	8	
3-6-2 Criterios de inclusión	8	
3-6-2-1 Criterios generales	8	
3-6-2-2 Criterios particulares	8	
3-6-3 Criterios de no inclusión	8	
3-6-3-1 En términos de población	8	
3-6-3-2 En términos de patología asociada	8	
3-6-3-3 Ligados a un tratamiento anterior o en curso	8	
3-6-3-4 En términos de higiene vital	8	
3-6-4 Criterios de exclusión durante el seguimiento		9
3-6-5 Evaluación de la conformidad	9	
3-6-6 Tratamiento asociado durante el seguimiento		9
3-7 Número de individuos	9	
3-8 Productos testados	9	
3-8-1 Procedimiento de confidencialidad de los tratamientos	9	
3-8-2 Posología	9	
3-8-3 Acondicionamiento	9	
3-8-4 Referencia	9	
3-8-5 Aspecto	9	
3-8-6 Almacenamiento de los productos	9	
3-8-7 Entrega de los productos	9	
3-8-8 Modo y lugar de aplicación	10	
3-9 Método estadístico	10	
4-FIRMAS Y AUTENTIFICACIÓN DEL ENSAYO		11
5-CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS		11
6-RESULTADOS		12
6-1 Dosificación de la glucemia		12
6-2 Dosificación de la alcoholemia		12
7-CONCLUSION		15
8-FIRMAS		16
9-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		17
10-ANEXOS		
10-1 Tabla de características de los individuos		
10-2 Tablas de resultados individuales de la glucemia		
10-3 Resultado del análisis estadístico		

CERTIFICADO DE CONTROL DE CALIDAD

Número del estudio clínico: 97142

Fecha de inicio del (de los) ensayo(s): 20 de Mayo de 1997

Fecha de terminación (de los) ensayo(s): 9 de Junio de 1997

El estudio, referenciado anteriormente, se ha realizado conforme a las reglas de Buenas Prácticas Clínicas y de las normas establecidas por el Organismo Internacional de Normalización (ISO)

La persona habilitada para ejercer el control de calidad de este estudio certifica el respeto de las reglas, las normas y los procedimientos citados anteriormente, así como del control del informe del estudio y de los datos que contiene.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

1-INTRODUCCIÓN

1-1 Generalidades

La ingesta de alcohol en dosis moderadas forma parte del placer de la vida, y no presenta, en las siguientes dosis, riesgos a largo plazo (<40g/día para las mujeres; <60g/día para los hombres). Existen circunstancias, durante el consumo del medicamentos, de problemas digestivos, de fatiga, donde la tolerancia al alcohol disminuye incluso si este alcohol se limita a una cantidad poco importante.

El presente producto permite aumentar el metabolismo del alcohol, disminuir la tasa de alcoholemia y disminuir así los efectos indeseables del alcohol.

1-2 Producto analizado

Este producto, con dominancia glucídica, actúa según dos mecanismos principales:

- La fructosa acelera la oxidación del alcohol aumentando la tasa de la piruvicemia.
- El ácido cítrico confiere a la mezcla una acidez suficiente para obtener una fermentación pilórica duradera. Esta retención estomacal permite retardar la absorción del alcohol y ocasionar un inicio de degradación incluso antes de su asimilación por el organismo.

Este complemento alimentario contiene sustancias naturales sin toxicidad en las dosis preconizadas, siendo estas dosis conformes a la legislación sobre los complementos nutricionales.

Este producto sólo es activo en dosis moderadas de alcohol.

1-3 Ensayos anteriores

Los azúcares absorbidos con la bebida pueden reducir la tasa de alcoholemia. La función de los azúcares se conoce desde el trabajo de Carpenter y Lee (1937) confirmado por numerosos trabajos y particularmente por el trabajo de Pletscher (1953).

El estudio de J.LERBOULLET (1) en 1968 sobre 75 individuos confirma el papel de los azúcares sobre la bajada de la tasa de alcoholemia:

- en un primer momento, se ha estudiado la acción de la fructosa sobre la curva de alcoholemia provocada, al tomar el sujeto 0,5g / kilo de alcohol , es decir 30 g para un individuo de 60 kg .

La tasa de alcoholemia se reduce en un 50% durante la duración total de la prueba después de la absorción de 100g de fructosa y sólo en un 15% después de la absorción de 20g de fructosa (figura 1). Esta reducción ha sido la misma para todas las curvas practicadas a lo largo de esta primera prueba.

- en una segunda serie de experimentos se ha precisado la función del horario de absorción: la fructosa, siempre en una dosis de 100g se ha administrado treinta minutos después de la ingestión del alcohol. En estas condiciones, la disminución de la alcoholemia es mucho menos importante y alcanza un 23% treinta minutos después del consumo de fructosa y un 20% una hora después.

Se han estudiado diversos azúcares, siempre con la misma dosis de 100g. La fructosa, la glucosa, la lactosa y la sacarosa tienen una acción aproximadamente equiparable, pareciendo la fructosa como la más activa y la sacarosa la menos activa.

1-4 Justificación del ensayo

La eficacia del producto, en la disminución de la tasa de alcoholemia después del consumo de alcohol, no ha sido jamás testada en el marco de un estudio clínico en el hombre, y el modelo humano es el único que puede proporcionar suficiente información.

2-OBJETIVO DEL ENSAYO

Evaluar el efecto del producto sobre la tasa de alcoholemia después del consumo de alcohol por dosificaciones de la tasa de alcohol en la sangre (estudio piloto).

3-MÉTODO

3-1 Periodo del ensayo

El ensayo puede ser practicado en cualquier periodo del año.

3-2 Aspectos éticos

Ensayo, objeto de un protocolo sometido al CCPPRB". Estudio sin beneficio individual directo.

3-3 Plan experimental

Estudio abierto en modo intraindividual.

3-4 Criterios de evaluación

3-4-1 Criterios principales

Evaluar la eficacia del producto sobre la tasa de alcoholemia por una dosificación de la tasa de alcohol en la sangre. Se efectúa igualmente un control de la tasa de glucosa en la sangre.

3-4-2 Criterios accesorios

La tolerancia se evalúa por la dosificación de glucemia, por medición en T0, T15, T45, T30, T60, T90 y T120.

3-4-3 Norma y aparatos de medición

Dosificación de la tasa de alcohol y de la tasa de glucosa en la sangre. El etanol (alcohol) se dosifica por la técnica enzimática que utiliza el alcohol-oxidasa y la peroxidasa.

La dosificación de la glucemia se efectúa por la técnica de la glucosa-oxidasa.

3-5 Desarrollo del ensayo

3-5-1 Organización:

3-5-1-1 Programa del estudio

El programa del estudio se presenta en la siguiente página.

3-5-1-2 Esquema del ensayo

Antes de J0

- Visita de preinclusión después de exploración clínica por el médico investigador que precisa la necesidad de estar en ayunas en J0.
- Realización de un balance biológico con ionograma sanguíneo, numeración de fórmula y plaquetas, balance hepático (las transaminasas (SGOT - SGPT) y las γ GT), serología de hepatitis B y C, serología de VIH 1 y VIH 2 y dosificación de los BHCG (para todas las mujeres susceptibles de estar embarazadas). Sólo se incluye a los voluntarios que tienen resultados normales.
- Firma por el voluntario del formulario de consentimiento.

El ensayo se realizará en presencia del médico. En caso de malestar, se administrará azúcar por vía perlingual o intravenosa

En J0

Los voluntarios llegan al laboratorio en ayunas

En t0

* Colocación de un catéter por una enfermera

* Extracción de sangre = (10 ml para la alcoholemia, y 5 ml para la glucemia).

* Ingestión de whisky de 43°: la dosis se calcula según el estudio de Lereboullet (1) para que permanezca inferior a 0,5 g/l (0,30g/kg para las mujeres y 0,35 g/kg para los hombres), Es decir para un hombre de 60 kg, un vaso de 50 ml y para una mujer de 60 kg, un vaso de 40 ml (dosis inferior en la mujer debido a que tiene mayores capacidades de absorción).

En T15min, t30min, t45min, 60min, t90min y t120min después de la ingestión de whisky

* Extracción de sangre

* Dosificación de la tasa de alcohol y de la tasa de glucosa en la sangre de los

* Se distribuirá una comida a los voluntarios al final del estudio.

El voluntario sólo abandonará el laboratorio, una vez que el médico lo haya examinado. Al ser la tasa de alcoholemia en todos los casos inferior a 0,5 g/l, se autorizará la conducción de un automóvil.

En J7

En t-30min

* distribución, del producto a ensayar, a los voluntarios en forma de polvo a diluir en un vaso de agua e ingestión.

En t0

* Colocación de un catéter por una enfermera

* Extracción de sangre (alcoholemia, glucemia)

* Ingestión de una cierta cantidad de whisky de 43° (0,30 g/kg para la mujeres y 0,35 g/kg para los hombres).

En t15min, t30min, t45min, 60min, t90min y t120min después de la ingestión de whisky

* Extracción de sangre

* Dosificación de la tasa de alcohol y de la tasa de glucosa en la sangre de los voluntarios

* Se distribuirá una comida a los voluntarios al final del estudio.

El voluntario sólo abandonará el laboratorio, una vez que el médico lo haya examinado. Al ser la tasa de alcoholemia en todos los casos inferior a 0,5 g/l, se autorizará la conducción de un automóvil.

3-5-2 Sucesos críticos

3-5-2-1 Sucesos indeseables

3-5-2-1-1 Procedimiento

Todo efecto indeseable que sobreviene en el transcurso de este ensayo clínico se anota en el cuaderno de sucesos indeseables situado al final del cuaderno de observación del voluntario.

3-5-2-1-2 Definición

Un suceso indeseable se define por cualquier modificación clínica o biológica respecto del estado inicial del voluntario (incluidas las enfermedades intercurrentes), éste o no en relación con los productos a testar.

3-5-2-1-3 Sucesos indeseables graves de declaración inmediata

Se considera como grave, cualquier suceso indeseable que responda a cualquiera de los siguientes criterios:

- hospitalización
- utilización del pronóstico vital del voluntario
- fallecimiento
- sobredosificación

3-5-2-2 Abandono prematuro del ensayo

x Condiciones de salida del ensayo

- Conforme a la declaración de Helsinki/Tokio/Venecia y a la ley del 20 de Diciembre de 1988 relativa a la protección de las personas que se prestan a investigaciones biomédicas, los individuos tienen el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, cualquiera que sea la razón.
- El investigador puede igualmente, interrumpir prematuramente la observación en caso de una enfermedad intercurrente y de la aparición de un efecto indeseable.

Sin embargo, se debe tomar en consideración el hecho de que un elevado porcentaje de abandonos prematuros del estudio puede hacer que éste no pueda interpretarse. En consecuencia, se debe evitar en la medida de lo posible, cualquier abandono prematuro insuficientemente motivado.

Cualquier abandono prematuro debido a una enfermedad intercurrente o a un efecto indeseable debe documentarse plenamente y consignarse en el cuaderno de observación; cualquier abandono prematuro deberá anotarse en el cuaderno de observación y relacionarse con las siguientes eventualidades:

- agravación
- enfermo perdido de vista
- no respeto del tratamiento
- violación importante del protocolo
- retirada de consentimiento
- enfermedad intercurrente
- efecto indeseable
- razón de orden administrativo u otra

x Condiciones de sustitución

Si el abandono prematuro no está relacionado con el seguimiento del tratamiento con el estudio, el voluntario podrá ser sustituido. Esto sólo podrá hacerse, después de discutir con el médico responsable del producto en estudio.

3-5-3 Recuento y validación de los datos

Los datos clínicos se recogidos por el médico dermatólogo en las fichas clínicas. El conjunto de estos datos constituye el cuaderno de observación.

Los datos brutos pueden ser presentados en papel o en un archivo informático imprimible.

Una identificación de cada paciente o voluntario recogida libremente y conforme a la ley informática, aparece en cada cuaderno de observación.

3-5-4 Visita de los monitores del ensayo

No ha habido visitas del monitor del ensayo.

3-5-5 Seguro de calidad

El estudio se realiza en modo abierto.

3-6-5 Evaluación de la conformidad

En caso de no respetar las recomendaciones del protocolo y si la desviación es importante, el voluntario deberá abandonar el ensayo por no conformidad.

3-6-6 Tratamiento asociado durante el estudio

Ningún tratamiento durante la duración del estudio

3-7 Número de individuos

Estudio piloto sobre 10 individuos (5 hombres y 5 mujeres)

3-8 Producto testado

3-8-1 Procedimiento de confidencialidad de los tratamientos

Conforme al artículo R5120, libro V del Código de la Sanidad Pública, nos comprometemos a no hacer ningún comentario escrito u oral, acerca del resultado de los ensayos, sin el consentimiento del promotor y recíprocamente.

3-8-2 Posología

2 sobres para diluir en un gran vaso de agua y para absorber 30 minutos antes de la toma de alcohol.

3-8-3 Acondicionamiento

Caja de 6 sobres de 24,5g de polvos efervescentes.

3-8-4 Referencia

MODEROL

3-8-5 Aspecto

Polvos blancos, efervescentes, cristalinos con sabor ligeramente salino e inodoro.

3-8-6 Almacenamiento de los productos

Los productos se conservan a temperatura ambiente, en una sala climatizada prevista, a este efecto, y cerrada con llave con control de acceso.

3-8-7 Entrega de los productos

La entrega se efectúa por el técnico responsable del ensayo.

3-8-8 Modo y lugar de aplicación

Administración por vía oral bajo control del técnico responsable del estudio.

3-9 Método estadístico

El análisis estadístico se presenta en un anexo.

Variable de estudio: Eficacia del producto PIROFRUCTOL

$$\square\square(X_{P1tj} - X_{P1t0}) - (X_{P0tj} - X_{P0t0})$$

X representa la medición de la tasa de alcohol en la sangre

P i con i=0 (Sin ingestión del producto a testar) o 1 (ingestión del producto a testar)

X_{Pit0} corresponde a la dosificación de la tasa de alcohol en la sangre después de la ingestión de alcohol.

X_{Pitj} con j=30 mn, 1 hora o 2 horas.

Un valor negativo de $\square\square$ muestra una variación más importante de la tasa de alcoholemia en ausencia de ingestión del producto a testar.

- **Datos emparejados:** mediciones en ausencia o presencia de complemento alimentario realizadas en los mismos voluntarios.

- **Método estadístico:** la variable del estudio se representa en los distintos momentos de evaluación (media e intervalo de confianza de 95%). Si 0 no está en el intervalo de confianza, se puede concluir con una diferencia significativa ($\square = 5\%$) entre la variación observada después de la ingestión del producto y la observada sin consumo del producto ($\square < > 0$)

4-SEGUIMIENTO DEL ENSAYO

El estudio se ha desarrollado desde el 26 de mayo hasta el 4 de junio de 1997

10 voluntarios han sido incluidos en el estudio: el primer grupo de cinco voluntarios ha efectuado el test, el 26 de mayo y el 2 de junio de 1997, y el segundo grupo de cinco voluntarios, el 28 de mayo y el 4 de junio de 1997. Todos los voluntarios han terminado el estudio. No ha habido ningún malestar que haya requerido la administración de glucosa.

El voluntario nº 3 tuvo que abandonar el ensayo, a causa de la administración de medicamento (Zyrtec® 1cp/día el 25 de mayo de 1997 y el 1 de junio de 1997). Se diferencia de los otros voluntarios, por un mayor aumento de la tasa de alcohol en la sangre a consecuencia de la ingestión del producto a testar.

5-CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS

Se adjunta la tabla 1 recapitulativa de las características individuales de los voluntarios en el anexo 9-1.

Tabla de síntesis

	Sexo	Edad media \pm SEM min y máx	Sucesos en el transcurso del estudio
MODER ALCO	5 H 5 M	35 \pm 3 24 a 48 años	Ninguno

El estudio se ha realizado sobre 10 voluntarios sanos, cinco hombres y cinco mujeres, de edades comprendidas entre los 24 y los 48 años (edad media 35 años)

6-RESULTADOS

Los resultados del voluntario nº3 aparecen en gris en las siguientes tabla. Al estar este voluntario fuera del ensayo, los resultados no han sido tenidos en cuenta para los cálculos.

6-1 Dosificación de la glucemia

Las **tablas 2 y 3** del anexo 9-2 presentan los resultados individuales de la tasa de glucemia (mmol/l) mediada en el grupo de 10 voluntarios antes de la absorción y 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 90 minutos y 120 minutos después de la ingestión de whisky (tabla 2: sin el producto "PIROFRUCTOL").

Presentan igualmente la media (n=9 como consecuencia de la exclusión del voluntario 3) y la desviación tipo sobre la media (SEM) de estos valores.

Estos valores de la dosificación de la glucemia muestran la ausencia de hipoglucemia y la buena tolerancia del conjunto de individuos, al consumo de whisky con o sin "PIROFRUCTOL".

6-2 Dosificación de alcoholemia

La **tabla 4** presenta los resultados individuales de la tasa de alcoholemia (g/l) medida en el mismo grupo de 10 voluntarios, antes de la absorción y 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos y 120 minutos después de la ingestión de whisky.

El análisis estadístico es presentado en el anexo ($\square\square$ significativamente diferente de 0 en los diferentes momentos de evaluación ($\square=0,05$)).

Se presenta igualmente la media (n=9) y la desviación tipo sobre la media (SEM) de estos valores. Los valores del voluntario nº3 aparecen en gris en la siguiente tabla y no han sido tomados en cuenta en el cálculo de los valores medios

- Tabla 4 - Sin PIROFRUCTOL (J0)

Voluntario	t0	t15min	t30min	t45min	t60min	t90min	t120min
1	0,02	0,28	0,37	0,28	0,25	0,19	0,15
2	0,00	0,27	0,31	0,24	0,21	0,16	0,12
3	0,02	0,13	0,22	0,22	0,19	0,10	0,10
4	0,00	0,31	0,30	0,27	0,22	0,23	0,14
5	0,01	0,37	0,32	0,20	0,23	0,08	0,03
6	0,02	0,36	0,39	0,32	0,28	0,19	0,15
7	0,01	0,37	0,43	0,34	0,27	0,19	0,12
8	0,02	0,19	0,36	0,35	0,46	0,30	0,22
9	0,01	0,16	0,36	0,37	0,33	0,27	0,21
10	0,01	0,09	0,18	0,30	0,30	0,26	0,22
Media (n=9)	0,01	0,27	0,34	0,30	0,28	0,21	0,15
SEM	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

La **tabla 5** presenta los resultados individuales de la tasa de alcoholemia (g/l) mediada, siete días más tarde, en los 10 voluntarios antes de la absorción y 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos y 120 minutos después de la ingestión de whisky y del producto "PIROFRUCTOL"

Se presenta igualmente la media (n=9 como consecuencia de la exclusión del voluntario 3) y la desviación tipo sobre la media (SEM) de estos valores.

- Tabla 5 - con PIROFRUCTOL (J7)

Voluntario	t0	t15min	t30min	t45min	t60min	t90min	t120min
1	0,01	0,05	0,09	0,23	0,24	0,10	0,05
2	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,09	0,04
3	0,00	0,37	0,40	0,27	0,15	0,09	0,04
4	0,01	0,03	0,06	0,09	0,13	0,11	0,08
5	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,04	0,08
6	0,01	0,05	0,09	0,11	0,13	0,07	0,02
7	0,01	0,02	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03
8	0,01	0,03	0,04	0,07	0,10	0,08	0,10
9	0,01	0,6	0,07	0,09	0,22	0,18	0,11
10	0,01	0,01	0,014	0,01	0,03	0,05	0,04
Media (n=9)	0,01	0,03	0,04	0,07	0,10	0,08	0,06
SEM	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00

Las variaciones en porcentaje de la tasa de alcoholemia se calculan según la siguiente fórmula:

$$\Delta\% = \frac{(Z_{ti} - Z_{t0}) - (Z_{nti} - Z_{nt0})}{(Z_{nti} - Z_{nt0}) + Z_{t0}} \times 100$$

con:

Z_{ti}: valor en t_i después de la absorción del producto,

Z_{t0}: valor en t₀ después de la absorción del producto,

Z_{nti}: valor en t_i sin absorción del producto,

Z_{nt0}: valor en t₀ sin absorción del producto.

Estas variaciones obtenidas por cada voluntario, en cada momento de medición, así como las medias (n=9 debido a la exclusión del voluntario 3) y SEM se presentan en la siguiente **tabla 6**:

- Tabla 6 -

Voluntario	t15min	t30min	t45min	t60min	t90min	t120min
1	-81	-75	-93	0	-44	-64
2	-93	-94	-92	-95	-94	-85
3	236	100	35	-12	13	-50
4	-91	-81	-68	-43	-54	-47
5	-97	-97	-100	-96	-50	0
6	-86	-76	-65	-52	-61	-86
7	-95	-98	-91	-93	-89	-75
8	-83	-89	-79	-78	-72	-52
9	-63	-81	-76	-33	-33	-48
10	-89	-94	-97	-90	-81	-82
Media (n=9)	-86	-87	-84	-64	-64	-60
SEM	3	3	4	11	7	9

Media (n=9) de la tasa de alcoholemia antes y después de la absorción del whisky

EL producto "PIROFRUCTOL" es rápidamente eficaz : en t15minutos, la disminución de la absorción de whisky es del 86%; este efecto se mantiene hasta t45minutos (disminución del 84%) después de un pico en t30minutos (-87%).

Las variaciones obtenidas en t15min, t30min, t45min, t60min, t90min y t120min con o sin PIROFRUCTOL, son significativamente diferentes. El análisis estadístico se presenta en el anexo 9-3.

La utilización del producto PIROFRUCTOL reduce, por consiguiente, el aumento de la tasa de alcoholemia.

7-CONCLUSIONES

El estudio se ha desarrollado desde el 26 de mayo hasta el 4 de junio de 1997.

Tenía por objeto, comprobar el efecto del producto "PIROFRUCTOL" desarrollado por el laboratorio CA Recherches sobre la tasa de alcoholemia después de la ingestión de whisky (0,30g/kg para las mujeres y 0,35g/kg para los hombres) por dosificaciones de la tasa de alcohol en la sangre en t0, t15min, t30min, t45min, t60min, t90min y t120min.

El estudio se ha realizado con una semana de intervalo en 10 voluntarios sanos, de sexo femenino o masculino, de edades comprendidas entre los 24 y los 48 años, siendo su edad media de 35 ±3 años. E J0, los voluntarios ingerían el whisky solo, y en J7 los voluntarios ingerían el whisky 30 minutos después de la toma de una dosis de "PIROFRUCTOL".

Un voluntario tuvo que abandonar el ensayo a causa del consumo de un comprimido de Zyrtec® la víspera de cada estudio.

No ha habido ningún malestar que haya requerido la administración de glucosa en el transcurso del estudio.

En las condiciones de este estudio, el producto "PIROFRUCTOL" es muy eficaz y actúa rápidamente, ya que se comprueba una disminución del 85% de la absorción de whisky desde t15minutos y se mantiene hasta t45minutos.

Esta eficacia persiste desde t60 hasta t120minutos con una disminución de aproximadamente el 63%.

En conclusión, el producto "PIROFRUCTOL disminuye de manera significativa la absorción de alcohol.

Lyon , a 17 de agosto de 1998

9-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Alcohol and the gastrointestinal tract, colloque INSERM, 1980

2 - Thèse medecine Paris, Hakim Jacques /245, 1968

3 - Alcoolémie et boissons alcoolisées, la Revue de l'alcoolisme, 17, 1971, n°2

ANEXOS

10-ANEXOS

10-1 Tabla de características de los individuos

Tabla 1

Vol	sexo	edad	tipo	fototipo	Antecedentes médicos o quirúrgicos	Sucesos sobrevenidos durante el estudio
1	M	29	Caucásico	III	Ninguno	Ninguno
2	F	48	Caucásico	III	Ninguno	Ninguno
3	M	27	Caucásico	II	Rinitis alérgica a las gramíneas	Consumo de Zyrtec® 1cp/jr el 25/05/1997 y 01/06/1997
4	M	28	Caucásico	III	Ninguno	Ninguno
5	F	43	Caucásico	III	Ligadura de trompas en 1990; alergia al polen	Ninguno
6	F	36	Caucásico	II	Ligadura de trompas en 1995; alergia al látex	Ninguno
7	F	47	Caucásico	III	Ligadura de trompas en 1990; alergia al esparadrapo	Ninguno
8	M	44	Caucásico	II	Ninguno	Ninguno
9	M	24	Caucásico	II	Ninguno	Ninguno
10	F	25	Caucásico	II	Ninguno	Ninguno

El voluntario nº 3 abandonó el ensayo.

10-2 TABLAS DE RESULTADOS INDIVIDUALES DE LA GLUCEMIA**Tabla 2: tasa de glucemia sin PIROFRUCTOL**

Voluntario	t0	t15min	t30min	t45min	t60min	t90min	t120min
1	5,95	5,69	5,81	5,76	5,67	5,58	5,5
2	5,63	5,72	5,62	5,48	5,34	5,53	5,33
3	5,62	5,12	5,01	4,96	4,92	4,8	4,78
4	6,47	7,62	6,07	5,67	5,89	5,92	5,93
5	6,29	7,74	7,35	6,89	6,55	6,37	6,24
6	5,11	5,37	5,24	4,94	4,78	4,62	4,97
7	6,38	6,5	6,49	6,51	6,63	6,21	6,47
8	5,44	6,57	6,15	5,81	5,65	5,28	5,26
9	5,34	5,49	5,54	5,26	5,48	5,53	5,62
10	4,82	5,23	5,01	4,98	5,29	5,14	5,19
Media (n=9)	5,71	6,21	5,92	5,70	5,70	5,58	5,61
SEM	0,07	0,11	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06

Tabla 3: Tasa de glucemia con PIROFRUCTOL

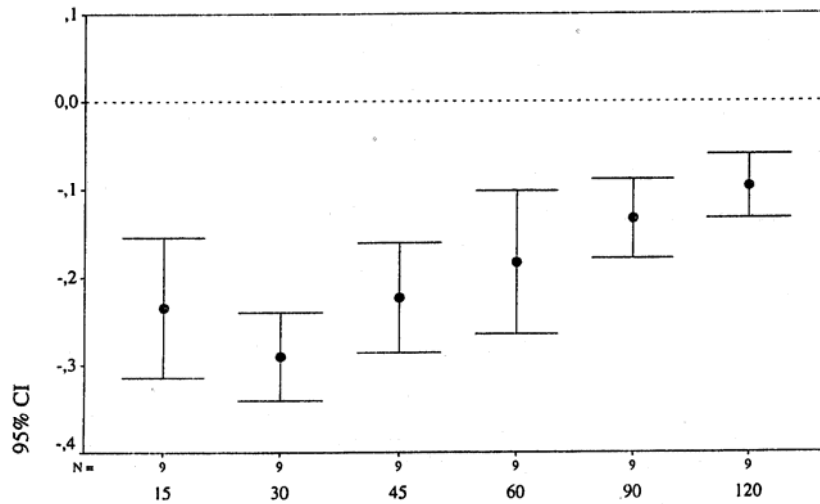
Voluntario	t0	t15min	t30min	t45min	t60min	t90min	t120min
1	5,52	5,59	5,53	5,57	5,85	4,66	4,75
2	5,26	4,82	4,45	4,85	4,62	4,94	4,94
3	5,8	9,02	8,38	7,4	6,34	5,17	4,74
4	5,62	5,2	3,89	3,93	4,12	4,28	4,52
5	6,59	9,29	9	8,31	7,55	6,98	5,9
6	5,22	7,68	7,1	6,4	5,99	4,77	4,83
7	6,06	7,43	6,9	8,03	7,78	5,57	5,29
8	5,39	6,05	5,85	5,51	5,01	4,64	4,74
9	5,48	6,24	5,98	4,17	4,9	4,81	4,61
10	5,51	6	6,11	5,88	5,25	4,96	4,95
Media (n=9)	5,51	6,48	6,09	5,85	5,67	5,07	4,95
SEM	0,05	0,16	0,17	0,17	0,14	0,09	0,05

TASA DE ALCOHOLEMIA MEDIA (n=9)**Antes de la absorción de alcohol (t0) y hasta 120 mn después:****Estadísticas descriptivas y gráfica de valores medios y de intervalo de confianza del 95%**

	Media	mínimo	máximo	Desviación estándar
Con Pirofructol (t0)	0,01	0,01	0,01	0,00
Con Pirofructol (t15)	0,03	0,01	0,06	0,02
Con Pirofructol (t30)	0,04	0,01	0,09	0,03
Con Pirofructol (t45)	0,07	0,00	0,23	0,07
Con Pirofructol (t60)	0,10	0,01	0,24	0,09
Con Pirofructol (t90)	0,07	0,01	0,18	0,05
Con Pirofructol (t120)	0,05	0,02	0,11	0,03
Sin Pirofructol (t0)	0,01	0,00	0,02	0,01
Sin Pirofructol (t15)	0,27	0,09	0,37	0,10
Sin Pirofructol (t30)	0,34	0,18	0,43	0,07
Sin Pirofructol (t45)	0,30	0,20	0,37	0,06
Sin Pirofructol (t60)	0,28	0,21	0,46	0,08
Sin Pirofructol (t90)	0,21	0,08	0,30	0,07
Sin Pirofructol (t120)	0,15	0,03	0,22	0,06

EFICACIA DE PIROFRUCTOL**Estadísticas descriptivas y gráfica de valores medios y de intervalo de confianza del 95%****Eficacia de Moderol: $(X P1ti - X P1t0) - (X P0ti - X P0t0)$
designando X la tasa de alcoholemia**

	Medial	mínimo	máximo	Desviación estándar
Eficacia (t15)	-0,23	-0,36	-0,08	0,10
Eficacia (t30)	-0,29	-0,42	-0,17	0,07
Eficacia (t45)	-0,22	-0,31	-0,04	0,08
Eficacia (t60)	-0,18	-0,35	-0,00	0,11
Eficacia (t90)	-0,13	-0,21	-0,04	0,06
Eficacia (t120)	-0,10	-0,18	-0,00	0,05



Número de minutos después de la ingestión del Whisky

La variable representada anteriormente es la variación observada de la tasa de alcohol en la sangre ($t_i - t_0$) con Pirofructol a la que se resta la variación observada sin la utilización de Pirofructol.

La variación observada de la tasa de alcohol en la sangre es significativamente diferente según la utilización o no de Pirofructol (0 no está comprendido en el intervalo de confianza del 95%).

El aumento de la tasa de alcohol es claramente menos importante, si se utiliza Pirofructol.

Lyon , a 17 de agosto de 1998

 **Narval Pharma, S.A.**