



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101897721 A

(43) 申请公布日 2010.12.01

(21) 申请号 201010161320.7 *A61K 33/04* (2006.01)
(22) 申请日 2003.10.24 *A61K 33/06* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61K 9/14* (2006.01)
0224909.2 2002.10.25 GB *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
(62) 分案原申请数据 *A61P 1/00* (2006.01)
200380101592.6 2003.10.24 *A61K 31/375* (2006.01)
(71) 申请人 诺金公司
地址 荷兰阿姆斯特丹
(72) 发明人 诺曼·巴雷斯 兰·大卫·考克斯
亚历克斯·恩格 马克·哈尔芬
(74) 专利代理机构 上海市华诚律师事务所
31210
代理人 傅强国
(51) Int. Cl.
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 32 页

(54) 发明名称
结肠清洗组合物

(57) 摘要

一种为内窥镜检查,尤其是结肠镜检查的准备而进行的肠道清洗时所用的灌肠组合物。其组分为每升水溶液含:30到350克聚乙二醇;3到20克从抗坏血酸、抗坏血酸盐或两者混合物三种形式中选择的一种抗坏血酸组分;一种碱金属或碱土金属的硫酸盐,1到15克为宜;以及,也可含有从氯化钠、氯化钾和碳酸氢钠中选择的一种或几种电解质;最好还包括调味剂。本组分为准备做内窥镜、特别是结肠内窥镜检查的肠道清洗是有效的,比传统的基于磷酸钠的肠道清洗剂更安全,可用于对磷酸钠肠道清洗剂有风险的病人;比传统的基于聚乙二醇的肠道清洗剂更能被患者忍受,因而可以更好地被患者接受,能够进行有效的门诊使用。

1. 一种用于与水混合的干粉组合物,其中配制每升水溶液的干粉组合物中含如下组分:

- a) 30 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸和一到多种其盐类的混合物;
- c) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、碱金属或碱土金属硫酸盐中选择的电解质。

2. 一种根据权利要求 1 所述的干粉组合物,其特征在于,配制每升溶液的干粉组合物中含如下组分:

- a) 90 到 125 克的平均分子量为 3350 或 4000 的聚乙二醇;
- b) 5 到 15 克的由抗坏血酸和抗坏血酸钠以 3 : 7 至 7 : 3 的重量比组成的抗坏血酸盐成分;
- c) 5 到 10 克硫酸钠;
- d) 2 到 4 克氯化钠;以及
- e) 0.7 到 1.3 克氯化钾。

3. 一种洗肠溶液,其含有组合物的水溶液,配制每升该组合物的水溶液含如下组分:

- a) 30 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸和一到多种抗坏血酸盐的混合物;和
- c) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠和碱金属或碱土金属硫酸盐中选择的电解质。

4. 一种洗肠制剂,其含有根据权利要求 1 所述的干粉组合物的水溶液,或者如下所述的用于与水混合的干粉组合物,配制每升所述干粉组合物的水溶液含如下组分:

- a) 80 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸,一到多种抗坏血酸盐或抗坏血酸与一到多种其盐类的混合物;
- c) 1 到 15 克碱金属或碱土金属硫酸盐,或碱金属或碱土金属硫酸盐的混合物;以及
- d) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾或碳酸氢钠中选择的电解质,选择各组分使所述水溶液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l 的范围内。

5. 一种组合物的水溶液,每升溶液含有下述成分:

- a) 80 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸、一到多种抗坏血酸盐、或抗坏血酸与一到多种其盐类的混合物;
- c) 1 到 15 克碱金属或碱土金属硫酸盐,或碱金属或碱土金属硫酸盐的混合物;以及
- d) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾或碳酸氢钠中选择的电解质,选择各组分使所述溶液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l 的范围内。

6. 一种配制洗肠溶液的方法,包括向含有以下成分的组合物的添加水,配制每升溶液含有以下成分:

- a) 80 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸、一到多种抗坏血酸盐、或抗坏血酸与一到多种其盐类的混合物;
- c) 1 到 15 克碱金属或碱土金属硫酸盐,或碱金属或碱土金属硫酸盐的混合物;以及
- d) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾或碳酸氢钠中选择的电解质,选择各组分使所述溶液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l 的范围内。

7. 一种套装,包括根据权利要求1所述的干粉组合物或用来与水混合的如下所述的干粉组合物及其用法指示,配制每升所述干粉组合物的水溶液,含有以下成分:

- a) 80 到 150 克聚乙二醇;
- b) 3 到 20 克抗坏血酸、一到多种抗坏血酸盐、或抗坏血酸与一到多种其盐类的混合物;
- c) 1 到 15 克碱金属或碱土金属硫酸盐,或碱金属或碱土金属硫酸盐的混合物;以及
- d) 可选择地,一或几种从氯化钠、氯化钾或碳酸氢钠中选择的电解质,选择各组分使所述水溶液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l 的范围内。

8. 一种根据权利要求7所述的套装,其中,用法指示的给药方式为:一部分的溶液在诊断、治疗或手术过程开始前的一天晚上使用,剩下的部分在当天使用。

9. 一种洗肠组合物套装,以两种成分的形式提供,其中,第一种成分为是用来配制第一含有聚乙二醇洗肠溶液的组合物,第二成分是用来配制第二含有聚乙二醇洗肠溶液的组合物,其中,两种成分为单位剂量形式,抗坏血酸和/或其盐与其他成分分开包装。

10. 一种洗肠组合物套装,包含具有以下成分的两个包装:

包装 1

聚乙二醇 3350	100.000g
硫酸钠	7.500g
氯化钠	2.691g
氯化钾	1.015g
阿斯巴甜	0.233g
乙酰舒泛 K	0.117g
柠檬调味剂	0.340g

包装 2

抗坏血酸	4.700g
抗坏血酸钠	5.900g。

11. 聚乙二醇的一种用途,用于制造哺乳动物的洗肠药物,给药方式包括如下连续步骤:

- a) 在 t_1 时间段内给予 0.5 到 3.0 升的含聚乙二醇的(体积 V_{PEG})洗肠溶液,以及
- b) 在 t_2 时间段内给予 0.3 到 2.0 升的清溶液(体积 V_{cf})。

12. 聚乙二醇的一种用途,用于制造患者的洗肠药物,给药方式包括如下连续步骤:

- a) 在时间段 t_1 内,给予 0.5 到 3.0 升的第一含聚乙二醇的洗肠液(体积 V_{PEG})。
- b) 在时间段 t_2 内,给予 0.3 到 2.0 升清溶液(体积 V_{cf})。
- c) 在时间段 t_3 内,给予 0.5 到 3.0 升的第二含聚乙二醇的洗肠液(体积 V_{2PEG})。

结肠清洗组合物

- [0001] 本申请是基于以下中国专利申请的分案申请：
[0002] 原案申请日：2003年10月24日
[0003] 原案申请号：200380101592.6 (PCT/GB2003/004597)
[0004] 原案申请名称：结肠清洗组合物

技术领域

[0005] 本发明涉及直立性灌肠液 (orthostatic lavage solutions)、清肠剂或肠道清洗组合物,也就是已知的用于胃肠道清洗的灌肠组合物,以及这种组合物的用法。

背景技术

[0006] 在很多诊断和手术过程开始之前,比如结肠镜检查、钡剂灌肠检查和结肠手术,肠道清洗都是很重要的。它对于预防低位肠道 (lower intestine) 术后感染也很有用。结肠清洗 (coloncleansing) 也被称为清肠 (colon clearing)。

[0007] 已知有多种方法被用于结肠清洗。传统方法有用饮食控制、缓泻剂、泻剂和灌肠剂 (Thomas, G. et al., Gastroenterology, 1982, 82, 435-437)。磷酸钠溶液 (Clarkston, W. K. et al., Gastrointestinal Endoscopy, 1996, 43, 43-48) 和柠檬酸镁 / 皮考硫酸钠溶液 (Regev, A. et al., Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 1478-1482) 也得到使用。

[0008] 这些方法都有许多缺点:饮食控制和缓泻剂耗时,灌肠使病人难受,泻剂、灌肠和磷酸盐的方法还可导致危险的脱盐脱水。

[0009] 磷酸盐溶液,像可以从C. B. Fleet Company Inc公司 (4615 Murray Place, PO Box 11349, Lynchburg, Virginia 24506, USA) 买到的商品名为Phosphosoda®的产品,是增加水在肠道滞留从而促使肠道蠕动的高渗溶液。每5ml该产品包括2.4克一水磷酸二氢钠和0.9克七水磷酸氢二钠缓冲水溶液。一个成年病人的通常用法是摄入20到45毫升该溶液,然后大量饮水。否则,血清中升高的钠离子和磷酸根离子的水平将导致严重的肾脏问题,这些副作用的风险使得在使用Phospho-soda时有必要进行直接的医疗监测。

[0010] 肠道清洗的另一个途径是直立性灌肠 (orthostatic intestinal lavage),即直接饮用或用鼻饲导管灌进大体积电解质溶液。这些灌洗剂也被称为灌肠液。摄取这些溶液引起体积诱导 (volume-induced) 的腹泻从而清洗了肠道。此法通常快于传统方法。早期灌肠液的主要组成成分是氯化钠。然而,这些基于盐的灌肠液的很大一部分被病人肠道吸收并进入血液循环,导致血管内体积剧烈增加,这已在一些病人中造成严重问题。

[0011] 1980年, Davis及其合作者报道,他们开发了一种灌肠液,他们描述称是只导致很少水或电解质质的吸收或分泌 (Davis G. R. et al., Gastroenterology, 1980, 78, 991-995)。此溶液包括硫酸钠和聚乙二醇。肠道对硫酸根离子吸收很少。结果,当硫酸根离子而非氯离子或碳酸根离子作为灌肠液的主要的阴离子时,钠的吸收会显著减少。除了硫酸钠 (40.0mM, 5.68g/l), Davis等描述的溶液还包括氯化钠 (25mM, 1.463g/l), 氯化钾 (10mM, 0.745g/l), 碳酸氢钠 (20mM, 1.680g/l), 聚乙二醇 (PEG 4000 “carbowax”, 64g/

1) 和水。该溶液用量为 4 升。此溶液对胃肠道清洗有效,被商品化并命名为GoLYTELY[®] (Braintree Laboratories Inc, Braintree, Massachusetts, U. S. A.)。商业化的 GoLYTELY 组合物也称为 Klean Prep[®], 1996 年 8 月批准上市,以可配成 4 升溶液的干粉形式供应,其组分为硫酸钠 (40.0mM, 5.685g/l), 氯化钠 (25mM, 1.464g/l), 氯化钾 (10mM, 0.743g/l), 碳酸氢钠 (20mM, 1.685g/l), 聚乙二醇 PEG 3350 (59g/l)。GoLYTELY 也以水溶液形式供应。

[0012] GoLYTELY 溶液虽有效,但同时盐味很重,相反地影响了病人的接受性。一般的情况下该组合物溶在 4 升或更大体积的水中,并且重要的是用完整个体积,这样大体积的溶液也影响了病人的接受性。

[0013] 随后, Fordtran 等 (W087/00754) 开发了一种减少硫酸钠的溶液 (RSS), 不含硫酸钠但含较高浓度的聚乙二醇 (75 到 300g/l)。专利 W087/00754 中公开的所选溶液组分包括聚乙二醇 PEG 3350 (120g/l), 碳酸氢钠 (20mM, 1.68g/l), 氯化钾 (10mM, 0.74g/l), 氯化钠 (25mM, 1.46g/l), 用量也为 4 升。一个与专利 W087/00754 公开的所选溶液组分相似的名为 NuLYTELY[®] (原名为 NuLYTELY-RSS) 的产品被 Braintree Laboratories Inc 公司 (Braintree, Massachusetts, U. S. A.) 开发。NuLYTELY 组合物组分包括聚乙二醇 PEG 3350 (105g/l), 碳酸氢钠 (1.43g/l), 氯化钾 (0.37g/l), 氯化钠 (2.80g/l), 以配制 4 升剂量的干粉供应。GoLYTELY 和 NuLYTELY 虽然在临床中肠的清洗上都有效,但必须以大体积应用,通常为 4 升。摄入这样体积的灌肠液通常使病人身体感觉不适,对一些病人甚至不可能。可能导致呕吐,也耗时。尽管 NuLYTELY 中已无硫酸钠, GoLYTELY 和 NuLYTELY 都有令人不快的盐味,这加剧了病人的不可接受性,特别是在没有医护看护的情况下。

[0014] 专利 WO 89/05659 (Borody) 介绍了一种直立性灌肠液,由聚乙二醇,电解质及 0.25 到 50g/l 抗坏血酸 (维生素 C) 或其盐所组成。据称抗坏血酸或其盐的使用可使所需溶液的体积减到 3 升或更小。尽管约 3 克抗坏血酸可能被肠道吸收 (Hornig, D. et al., Int. J. Vit. Nutr. Res., 1980, 50, 309), 专利 WO 89/05659 报道更多的抗坏血酸有致泻作用,并且能抑制细菌产气和繁殖。据称抗坏血酸因其宜人的酸味掩盖了令人作呕的盐咸聚乙二醇溶液的味道,从而有利于灌肠溶液的摄入。

[0015] Borody 所公开的溶液由浓度为 30-60g/l 聚乙二醇 (最好选择 PEG 3350 或 PEG 4000) 和无机电解质 (氯化钠, 氯化钾, 碳酸氢钠和硫酸钠)。在任一所给溶液中, PEG 的量要调整变化以使溶液的渗透压约为 289mOsmol/l (即等渗)。一种溶液的渗透压可用传统的实验室技术测定。也可以凭溶液的组分来计算其渗透压。渗透压计算随后详细介绍。

[0016] Borody 所给出的商品名为 GLYCOPREP C (Pharmatel) 的产品组分在澳大利亚已面市十余年。GLYCOPREP C 组合物干粉的组成成分为 PEG 3350 (53g/l), 氯化钠 (2.63g/l), 氯化钾 (0.743g/l), 硫酸钠 (5.6g/l), 抗坏血酸 (6g/l), L- α -天 (门) 冬氨酸-L 苯丙氨酸甲酯 (0.360g/l), 柠檬酸 (0.900g/l), 柠檬调味剂 (0.090g/l)。一般用量为 3 升。

[0017] 尽管添加抗坏血酸有助于肠道的准备,但这种准备还是必须摄入约 3 升溶液。摄入这样体积的灌肠液通常仍然使病人身体感觉不适,或者,对一些病人甚至仍然不可能。可能导致呕吐,也耗时。因而仍然有必要开发具有宜人口味且体积小的有效灌肠溶液。

[0018] 许多手术和诊断过程开始前清肠都很重要,包括结肠镜检查、钡剂灌注检查、S 状结肠镜检查 and 肠部手术。如果病人在到医院手术或诊断前能在无须医护监测的情况下在家中自己预先清肠那是令人满意的情况。因此要得到满意的清肠效果,病人在无医护监测的

情况下对灌肠液的接受性好就很重要。

[0019] 前述产品的组分总结于表 1。表中所指剂量为配 1 升水溶液所需剂量。所计算得到的溶液的渗透压 (mOsmol/l) 和推荐用量 (升) 也在该表给出。

[0020] 表 1: 先前技术的结肠清洗处理的组成

[0021]

组分	聚乙二醇 (克)	硫酸钠 (克)	碳酸氢钠 (克)	氯化钠 (克)	氯化钾 (克)	Vc (克)	渗透压 (克)	体积 (升)
GoLYTELY	60	5.7	1.93	1.46	0.75	-	255	4
NuLYTELY	105	-	1.43	2.8	0.37	-	176	4
Clycoprep C	53	5.6	-	2.63	0.74	6.0	291	3

发明内容

[0022] 一个令人吃惊的发现是当洗肠的溶液中含有碱金属或碱土金属的硫酸盐、抗坏血酸和 (或) 其盐类、较高浓度的 PEG, 以及可选择成分其他电解质时, 以小体积使用也能有效清肠, 并且口感好。由本发明中的成分组成的清肠液以约两升体积的量使用就达到了满意的清肠效果。而传统的洗肠溶液用量在 3 到 4 升。

[0023] 已经知道含有 PEG 的溶液是通过 PEG 造成电解质吸收障碍从而达到致泻效果。然而, 令人吃惊的发现是当洗肠的溶液中含有碱金属或碱土金属的硫酸盐、抗坏血酸和 (或) 其盐类、较高浓度的 PEG, 以及可选择成分其他电解质时, 具有很强的清洗净化作用。因此发现只需要小体积的溶液, 而且溶液口感也好。当洗肠液用量达到约 2 升时就能达到作结肠镜检查所需的满意清肠效果。

[0024] 本发明提供组合物的干粉, 配为水溶液使用。配制每升溶液的干粉成分如下:

[0025] a) 80 到 150 克聚乙二醇;

[0026] b) 3 到 20 克抗坏血酸, 一种或几种抗坏血酸的盐类或抗坏血酸与一种或几种其盐类的混合物;

[0027] c) 1 到 15 克的一种碱金属或碱土金属硫酸盐, 或碱金属与碱土金属硫酸盐的混合物;

[0028] d) 为可选择组分, 从氯化钠、氯化钾和碳酸氢钠中选一种或几种电解质;

[0029] 由这些组分配成的一升水溶液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l。

[0030] 本发明也提供由上述浓度各组分干粉配制的水溶液洗肠液, 其渗透压在上述渗透压范围内, 体积为 0.5 升到 5 升。

[0031] 本发明的溶液不是等渗液, 即与肠血管内血液的渗透压不同。然而该溶液接近等渗, 即病人排泄的溶液与摄入的液体离子含量接近。因此, 病人血液中离子水平的净电荷没有变化。

[0032] 一种溶液的渗透压是溶于该溶液中不可透过的离子的数量。对于那些在溶液中以一个完整单位存在的物质 (如中性有机分子), 其渗透压与该溶液摩尔浓度基本一致。对于

那些溶解后解离的物质（如离子性盐），其渗透压是溶解解离后各种离子摩尔浓度的和。

[0033] 一种溶液的渗透压可以用标准实验室技术测定。也可根据溶液的各已知组分计算。例如，GoLytely 溶液的渗透压可以如下计算：

[0034] PEG :60g, MW = 3350, 溶解后呈一种组分，

[0035] 其渗透压贡献 = $60/3350 \times 1 = 18.0\text{mOsmol/l}$

[0036] Na_2SO_4 :5.7g, MW = 142, 溶解后呈三种组分，

[0037] 其渗透压贡献 = $5.7/142 \times 3 = 120.4\text{mOsmol/l}$

[0038] NaHCO_3 :1.93g, MW = 84, 溶解后呈二种组分，

[0039] 其渗透压贡献 = $1.93/84 \times 2 = 46.0\text{mOsmol/l}$

[0040] NaCl :1.46g, MW = 58.5, 溶解后呈二种组分，

[0041] 其渗透压贡献 = $1.46/58.5 \times 2 = 50.0\text{mOsmol/l}$

[0042] KCl :0.75g, MW = 74.5, 溶解后呈二种组分，

[0043] 其渗透压贡献 = $0.75/74.5 \times 2 = 20.1\text{mOsmol/l}$

[0044] 总渗透压 = 255mOsmol/l

[0045] 在一些情况下，计算得到的渗透压与测定的渗透压不符。造成这种情况的原因有多种，主要是溶液中实际自由解离的离子或分子总数与按理想情况计算得到的数量不一致有关。例如，当有几种成分时，它们可能聚集，使得自由溶解的种类低于计算值。再一个例子是，因为溶液 pH 的关系，有机酸和碱可能不完全解离或者连在一起。

[0046] 前面已介绍了一种 PEG 浓度大于 100g/l 的洗肠液 (NuLYTELY)。通常认为该溶液必须等渗，即与肠道血管血液的渗透压相同。因此伴随高浓度 PEG 的是低浓度的电解质，以使洗肠液等渗。例如，NuLYTELY 中就不含硫酸钠。令人吃惊的是，现在发现使洗肠液等渗并无必要。甚至高渗的洗肠液比前述等渗的产品更有效。此高渗洗肠液的组分为，PEG、碱金属或碱上金属的硫酸盐或它们的混合物、电解质、抗坏血酸和（或）其一种或几种盐类。

[0047] 在健康的志愿者中使用本发明的两升高渗洗肠液与使用无硫酸钠和抗坏血酸但其他组分相同（即含相同浓度 PEG，碳酸氢钠，氯化钠和氯化钾）的等渗洗肠液相比，可增加 50% 的排粪重量和体积。未观察到其他副作用。也发现这样体积的本发明的高渗洗肠液比以前含低浓度硫酸钠的等渗产品更有效。

[0048] 本发明的洗肠液的渗透压，较好的是 330mOsmol/l 或更大，到 350mOsmol/l 或更大更好，到 400mOsmol/l 或更大更好，比如达到 460mOsmol/l 或更大。本发明的洗肠液的渗透压比较好的是到 600mOsmol/l 或更小，到 550mOsmol/l 或更小更好，到 500mOsmol/l 或更小更好，比如达到 470mOsmol/l 或更小。比如，渗透压的范围低限可从 330, 350, 400 和 460mOsmol/l 中选，高限可独立地从 600, 550, 500 和 470mOsmol/l 中选。

[0049] 尽管以前认为洗肠液等渗是必要的，也花了很大力气达到这个标准。但现在惊人的发现是，高渗不仅安全，而且比以前的产品更有效，病人摄入小体积也更不容易呕吐。当高渗是由 PEG 引起时，PEG 高浓度和增加的渗透压两重效果使清洗速度更快，减少了副作用甚至更安全。从排出物体积测量我们发现这两重效果是协同的。

[0050] 用于本发明的 PEG 组分的平均分子量较好地是 2000 或更大，再好是 2500 或更大。PEG 平均分子量为 4500 或更低为好。例如用 PEG3350 或 PEG4000。可选择的是，用于本发明的 PEG 可以是两种或多种不同的 PEG 种类。本发明中 PEG 含量每升 90 克或更大为好，最

好每升 100 克或更多。其含量为每升 250 克或更低为好,为 150 克或更低更好,为 140 克或更低更好,最好为 125 克每升或更低。例如,本发明中的 PEG 组分浓度范围低限为 90 或 100 克每升,高限可分别为 350、250、150、或 125 克每升。比如本发明中 PEG 组分可为 100 或 125 克每升,最好是 100 克每升。

[0051] 本发明的肠道清洗组合中碱金属或碱土金属硫酸盐或它们的混合物的量为每升 2 克或更多为好,3 克或更多更好,最好 5 克或更多。但以 10 克每升或更低为好,9 克或更低更好,最好为 7.5 克或更低。例如,碱金属或碱土金属硫酸盐或它们的混合物量的范围的低限可从 2、3 或 5 克每升中选,高限可独立地从 10、9 或 7.5 克每升中选。比如碱金属或碱土金属硫酸盐或它们的混合物的量以每升 5 克或 7.5 克为好,最好是 7.5 克每升。

[0052] 碱金属或碱土金属可以是钠、镁或钙。通常选用钠,镁和钙也可以用。

[0053] 本发明的组合中最好有氯化钠。氯化钠的量为每升 0.5 克或更多为好,1 克或更多更好,最好 2 克或更多。但以 7 克每升或更低为好,5 克或更低更好,最好为 4 克或更低。例如,氯化钠量的范围的低限可从 0.5、1 或 2 克每升中选,高限可独立地从 7、5 或 4 克每升中选。

[0054] 本发明的组合中最好有氯化钾。氯化钾的量为每升 0.2 克或更多为好,0.5 克或更多更好,最好 0.7 克或更多。但以 4 克每升或更低为好,2 克或更低更好,最好为 1.3 克或更低。例如,氯化钾量的范围的低限可从 0.2、0.5 或 0.7 克每升中选,高限可独立地从 4、25 或 1.3 克每升中选。

[0055] 本发明的组合中可以有碳酸氢钠。在往含有碳酸氢钠和抗坏血酸的组合中加水时,由于碳酸氢钠和酸反应,碳酸氢根离子通常会被破坏,同时伴随放出 CO_2 气体。如干粉组合中有微量的湿气时,如空气中的潮气,也会发生这样的反应。碳酸氢钠和抗坏血酸粉剂的这种反应可以通过用抗坏血酸包衣片来避免,也可将干粉组合分为两个独立包装以使碳酸氢钠和抗坏血酸不直接接触。

[0056] 本发明组合物组分中“抗坏血酸盐”指抗坏血酸、一种或几种抗坏血酸盐,或它们的混合物。本发明的组合中抗坏血酸盐的量每升溶液在 3 到 20 克之间。抗坏血酸盐的量为每升 4 克或更多为好,5 克或更多更好。但以 15 克每升或更低为好,10 克或更低更好。例如,抗坏血酸盐量的范围可以是,其下限为 4 或 5 克每升,其上限可以分别是 15 或 10 克每升。比如抗坏血酸盐的量应为每升 5 到 10 克,如 5 克或 10 克每升。

[0057] 抗坏血酸盐以其碱金属或碱土金属盐为好,如抗坏血酸钠、抗坏血酸钾、抗坏血酸镁或抗坏血酸钙。更好是抗坏血酸钠盐。抗坏血酸盐组分以抗坏血酸和其一种或数中盐的混合物为好。其中抗坏血酸与其盐类的比例在 1 : 9 到 9 : 1 的范围为好。抗坏血酸或其盐类可使用水合物。如果用水合物,上述抗坏血酸或其盐类的重量或重量比应当不计水合的水分子的质量。抗坏血酸与其盐类的重量比以 2 : 8 到 8 : 2 为好,以 3 : 7 到 7 : 3 更好,最好是 4 : 6 到 6 : 4,例如 4.7 : 5.9。

[0058] 之前已经发现血液碳酸氢根离子水平在用不含平衡数量碳酸氢盐但含 0.9% 盐或 7.2% 甘露醇的洗肠液洗肠后会下降。血浆碳酸氢盐水平的下降会引发血液 pH 值降低(酸中毒),从而减弱血液对二氧化碳的运输能力,这样会导致严重的临床后果。酸毒症可能导致虚弱、失去方向感、昏迷甚至死亡。然而本发明发现血液碳酸氢盐的降低可通过组合物中的抗坏血酸或一至数种抗坏血酸盐类的使用而减轻。抗坏血酸盐的使用有助于增加溶液的

渗透承载力,有助于保持碳酸氢盐的水平。这也是本发明组合物的另一优点。

[0059] 本发明的组合物最好经过调味。所用调味剂应当能掩盖成味,稍甜但不过甜,而且要稳定。调味剂使溶液口感好,使病人容易接受。优先考虑的调味剂包括柠檬味类如 UngererLemon(Ungerer 有限公司有卖, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP), 草莓味如 UngererStrawberry, 葡萄味如 Ungerer 葡萄调味粉, 黑醋梨味如 Ungerer Blackcurrant, 菠萝味如 IEF(International Flavours and Fragrances) 菠萝调味粉, 香草/柠檬和酸橙味如 IEF Vanilla,Givaudin Roure Lemon 和 Lime Flav-o-lok. 更多的调味剂可从 International Flavors andFragrances Inc. 公司 (Duddery Hill,Haverhill, Suffolk, CB98LG, England), Ungerer & Company 公司 (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) 或 Firmenich 公司 (Firmenich UK Ltd., HayesRoad, Southall, Middlesex UB25NN) 买到。比较受欢迎的调味剂是柠檬味、猕猴桃味、草莓味和葡萄味,最受欢迎的是柠檬味。

[0060] 本发明的组合物含有甜味剂为好。但不宜用食用糖,因为向肠道运送的未消化食糖给细菌提供了培养基质。这些糖可能被细菌代谢生成爆炸性气体如氢气和甲烷。当结肠镜检查或其他处理时要用到电子器材,这些气体的存在会很危险。优先考虑的甜味剂包括阿斯巴甜、乙酰舒泛 K 和糖精,或者它们的混合物。柠檬酸也可以用来增强味道。

[0061] 本发明组合物中抗坏血酸和(或)其盐类干粉可为包衣型。包衣有助于抗坏血酸及其盐类的稳定性。否则如前所述,在有湿气存在时抗坏血酸及其盐类稳定性很差。

[0062] 据本发明制作的干组合物可以是粉状、颗粒或其他适宜的物理形态。本发明的干组合物可以以单位剂量提供,如以小袋包装。比较好的是干粉组合物分为两部分或更多的包装,这样抗坏血酸及其盐类可以与其他成分分开包装。比如,第一部分含单位剂量的含聚乙二醇、硫酸钠、氯化钠、氯化钾、甜味剂和调味剂可以一袋包装,第二部分含单位剂量的抗坏血酸及其钠盐可以一袋包装。

[0063] 本发明的组合物也可以成水溶液形式提供。比如在一个或多个容器中,各含 0.5 或 1 升溶液。

[0064] 本发明也提供了一种为哺乳动物洗肠的方法,是使其口服洗肠液,该溶液每升含如下成分:

[0065] a) 80 到 150 克聚乙二醇;

[0066] b) 3 到 20 克的抗坏血酸、一种或几种抗坏血酸盐,或抗坏血酸与其一到数种盐的混合物;

[0067] c) 1 到 15 克一到数种碱金属或碱土金属的硫酸盐或它们的混合物;

[0068] d) 可选择地,从氯化钠、氯化钾及碳酸氢钠中选择的一到数种电解质。

[0069] 这些成分的选择要使洗肠液的渗透压在 300 到 700mOsmol/l 范围内,对一个成人的用量在 1.5 升到 3 升,对其他非成人的哺乳动物按此成比例使用。

[0070] 本发明的溶液的具体用量还根据病人具体情况确定。例如,对小孩应用较小的体积而对那些肠道通过时间长的病人应用较大体积。

[0071] 本发明的方法可用于肠道、直肠、肛门或腹腔其他部位诊断、治疗或手术之前的肠道清洗。诊断或手术的项目,包括例如结肠镜检查、钡剂灌注检查、S 状结肠镜检查或肠部手术等。

[0072] 本发明的方法还可用于急性胃肠道感染,如细菌或病毒性肠胃炎。在这些治疗中应用的目的是使感染的肠道排出粪便,让病人少吸收毒素,使得泻痢、中毒、厌食、反胃或呕吐的时间缩短。在发生泻痢、痉挛和不适时用泻剂清除肠道感染部位的不利肠道菌群,使感染的时间缩短。

[0073] 一般地,溶液的全部体积应在1到4小时用完。这1到4小时施药可以是连续的也可是间断的。间断施药的方法中,一部分,通常是约一半的溶液可在诊断、治疗或手术过程开始进行前的一天晚上用,剩下的一半在进行当天使用。

[0074] 根据本发明,按上述发明的方法使用的组合物应当有上面所述的特点。

[0075] 该发明进一步提供了用来与水混合的干性组合物,配制一升溶液包含如下成分:

[0076] -30到150克聚乙二醇

[0077] -3到20克抗坏血酸及一或数种抗坏血酸的盐类

[0078] -可选择的有,从氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠和碱金属或碱土金属硫酸盐中选择一到数种电介质。

[0079] 本发明还提供由上述干粉配制的溶液。

[0080] 令人吃惊的发现是,当一种洗肠溶液中含有抗坏血酸和一到数种抗坏血酸盐类时比不含这些物质有更小的副作用。而且,含有抗坏血酸及其一到数种抗坏血酸盐类的洗肠液比不含这些物质的洗肠液更有效。含有抗坏血酸盐类但是不含抗坏血酸的洗肠液比同时含有抗坏血酸和一种或多种抗坏血酸盐的洗肠液效果差。

[0081] 当使用仅含抗坏血酸的洗肠液时,血液中的碳酸氢根离子和其他的离子会下降。一到数种抗坏血酸盐类的使用增加了溶液的渗透压负荷,有利于血液碳酸氢根的水平保持。用含有抗坏血酸及其一到数种抗坏血酸盐类的组合物,大大减少了血液中碳酸氢根离子的降低。

[0082] 任何合适的抗坏血酸盐类都可以使用,但最好使用碱金属和碱土金属的抗坏血酸盐类。例如,抗坏血酸钠、抗坏血酸钾、抗坏血酸镁和抗坏血酸钙。抗坏血酸盐最好是使用抗坏血酸钠。

[0083] 比较好的是,抗坏血酸和其盐类的重量比范围在1:9到9:1之间。抗坏血酸或其盐类在实际运用中可以以水合物的形式来提供。如果用水合物,上述抗坏血酸或其盐类的重量或重量比应当不计水合的水分子的质量。抗坏血酸与其盐类的重量比以2:8到8:2为好,以3:7到7:3更好,最好是4:6到6:4,例如4.7:5.9。

[0084] 比较好的是,本发明的组合物中,除含有抗坏血酸及其盐类外,还含有从氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠和硫酸钠中选择的一到数种电介质。最好含有硫酸钠。

[0085] 如上所述的本发明的组合物,可以以水溶液的形式提供,或以与水溶液相配制干粉提供。以干粉提供时,抗坏血酸及其盐类可以是包衣的。包衣的形式有助于保持抗坏血酸及其盐类的稳定性。否则,在有湿气存在的情况下,抗坏血酸及其盐类的稳定性较差。

[0086] 干粉可以以一个单位剂量的形式提供,比如一袋。比较好的是干粉组合物分为两部分或更多的包装,这样抗坏血酸及其盐类可以与其他成分分开包装。比如,单位剂量的第一部分,即第一袋含聚乙二醇、硫酸钠、氯化钠、氯化钾、甜味剂和调味剂,第二袋含单位剂量的抗坏血酸及其钠盐可以一袋包装。

[0087] 本发明也提供了一种为哺乳动物洗肠的方法,是使其口服洗肠液,该溶液每升含

如下成分：

[0088] -30 到 150 克聚乙二醇；

[0089] -3 到 20 克抗坏血酸与其一到数种盐的混合物；

[0090] -可选择地,从氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、碱金属或碱土金属的硫酸盐中选择的一到数种电解质。

[0091] 对一个成人的用量在 1.5 升到 4 升,对其他非成人的哺乳动物按此成比例使用。本发明的溶液的具体用量还根据病人具体情况确定。例如,对小孩应用较小的体积而对那些肠道通过时间长的病人应用较大体积。

[0092] 本发明的方法可用于肠道、直肠、肛门或腹腔其他部位诊断、治疗或手术之前的肠道清洗。诊断或手术的项目,包括例如结肠镜检查、钡剂灌注检查、S 状结肠镜检查或肠部手术等。本发明的方法还可用于急性胃肠道感染,如细菌或病毒性肠胃炎。

[0093] 最好地,全部体积的液体在 1 到 4 小时用完。这 1 到 4 小时施药可以是连续的也可是间断的。一种施药的方法中,约一半的溶液在诊断、治疗或手术过程开始进行前的一天晚上用,剩下的一半在进行当天使用。

[0094] 根据本发明中的组合物含有抗坏血酸及其盐类的事实,按上述发明的方法使用的含有抗坏血酸及其盐类组合物具有上面所述的特点。

[0095] 本发明还提供了一种用 PEG 来制备哺乳动物洗肠溶液并按如下方式依次按步骤使用的方法：

[0096] a) 在 t_1 时间段内摄入 0.5 到 3.0 升含 PEG 的洗肠液 (体积 V_{PEG}),

[0097] b) 在 t_2 时间段内摄入 0.3 到 2.0 升的清溶液 (体积 V_{cf})。

[0098] 本发明还提供了一种由如下连续步骤由口摄入对哺乳动物洗肠的方法：

[0099] a) 在 t_1 时间段内摄入 0.5 到最多 3.0 升含 PEG 的洗肠液 (体积 V_{PEG}),

[0100] b) 在 t_2 时间段内摄入 0.3 到最多 2.0 升的清溶液 (体积 V_{cf})。

[0101] t_1 不超过两小时为好,不超过 1.5 小时更好,典型的是约 1 小时。 t_1 大于 15 分钟为好,大于 30 分钟更好。类似地, t_2 不超过两小时为好,不超过 1.5 小时更好,典型的是约 1 小时, t_2 大于 15 分钟为好,大于 30 分钟更好。

[0102] V_{PEG} 为 500ml 或更大为好,更好是 800ml 或更大。 V_{PEG} 为 2000ml 或更小为好,为 1500ml 或更小更好。比如 V_{PEG} 为约 1000ml。 V_{cf} 为 300ml 或更大为好,更好是 400ml 或更大。 V_{cf} 为 1500ml 或更小为好,为 1000ml 或更小更好。比如 V_{cf} 为约 500ml。在应用中,在临床监测下,应当到排便变清不再含有固体物质后再给清溶液。

[0103] 用本发明的方案,令人吃惊的发现是相比于只用到洗肠液的普通方法,本方法所搜集到的排泄物增加。本发明迎来了一个新时代的开始,病人使用含有 PEG 和其他电解质的高渗溶液意味着还必须喝下附加水分来提供直立性灌肠的动力。所必需喝下的含活性成分的溶液体积的显著减少,病人就可以接着喝自己所愿意选择的任何液体,包括水、柠檬水等。

[0104] 本发明人认为摄入的总渗透压负荷对决定清肠作用的成功与否很重要。用本发明的方案,有可能在较短时间内摄入所要求的渗透压负荷从而使清洗作用开始的更快。

[0105] 清溶液的使用使通过直接对排泄物的目测检查来评估洗肠的进程和终点得以实现。当排泄物变清后病人就不必再摄取溶液。清溶液可以是任何不妨碍检查肠排出物的溶

液。一般说,清溶液应为基于水的饮料,包括像水、柠檬水、可乐饮料、兴奋性饮料、清的果汁甚至含低度酒的饮料如啤酒。清溶液以不含微量或任何膳食纤维为好,因为据本发明的结果这些纤维影响肠道的清洗。因此,果汁如桔子、猕猴桃汁或其他压榨果汁用前应当过滤。清亮的兴奋性果汁如酸橙兴奋性果汁一般是合适的。考虑到避免饮料中含糖的要求来减少肠内爆炸性氢或甲烷浓度增大的危险,不含糖或含糖量低的低热饮料是特别合适的,像那些供糖尿病病人使用的液体饮料如低糖颗粒(RTM)、低糖柠檬水、低糖碳酸饮料或低糖兴奋性饮料。

[0106] 通常说来,所用洗肠溶液体积越大,所收集的排泄物质量也越大。如介绍以前相关产品时提到的,一般在3到4个小时内使用4升洗肠液。洗肠液通常有令人不适的口味,使得许多病人摄入通常所要求的大量的洗肠液有困难。据本发明的另一个方面的结果发现高效洗肠可以通过先使用体积小于以前产品所要求的体积的洗肠液,再施以清溶液达到。

[0107] 此法所适用的洗肠液包括特别是本发明前面描述的洗肠液。

[0108] 因为病人必须摄入的洗肠液的体积小于以前的产品,病人的接受性增加了。相对于摄入洗肠液体积为($V_{\text{PEG}}+V_{\text{cf}}$),而所含组合物的量相同的其它洗肠液而言,本发明的效果令人吃惊的是并没有减少。水本身不是一个有活性的洗肠液,它在肠内通常是会被吸收的。在对肠,结肠、肛门或者腹部其他部位进行诊断、治疗后者手术之前,最好先洗肠。这些诊断或者手术包括结肠镜检查、钡剂灌注检查、S型结肠镜检查或者肠部手术。

[0109] 作为本发明两个步骤的一个变体,这里提供了用PEG制作洗肠的药物的连续步骤:

[0110] a) 在时间段 t_1 内,第一次使用0.3到3升的含有PEG的洗肠液(体积 V_{PEG})。

[0111] b) 在时间段 t_2 内,使用0.3到2升清溶液(体积 V_{cf})。

[0112] c) 在时间段 t_3 内,第二次使用0.5到3升的含有PEG的洗肠液(体积 $V2_{\text{PEG}}$)。

[0113] 本发明还提供了一个按如下连续步骤实施的洗肠方案:

[0114] a) 在时间段 t_1 内,第一次使用0.5到3.0升的含有PEG的洗肠液(体积 V_{PEG})。

[0115] b) 在时间段 t_2 内,使用0.3到2.0升清溶液(体积 V_{cf})。

[0116] c) 在时间段 t_3 内,第二次使用0.5到3.0升的含有PEG的洗肠液(体积 $V2_{\text{PEG}}$)。

[0117] 本发明发现,与一次使用全部体积($V_{\text{PEG}}+V2_{\text{PEG}}$)洗肠液的方法相比,相同体积的洗肠液分两次剂量使用,期间摄入一定体积的水的方法的洗肠效果更好。

[0118] V_{PEG} 为500ml或更大为好,为800ml或更大更好。 V_{PEG} 为2000ml或小于2000ml为好,为1500ml或小于1500ml更好。比如 V_{PEG} 为约1000ml, $V2_{\text{PEG}}$ 为500ml或更大为好,为800ml或更大更好。 $V2_{\text{PEG}}$ 为2000ml或小于2000ml为好,为1500ml或小于1500ml更好。例如 $V2_{\text{PEG}}$ 为约1000ml。 V_{cf} 为300ml或更大为好,为400ml或更大为好。 V_{cf} 为1500ml或小于1500ml更好,为1000ml或小于1000ml更好。例如 V_{cf} 为约500ml。

[0119] t_1 为15分钟或更长为好,为30分钟或更长更好。 t_1 为2小时或小于2小时为好,为1.5小时或更短更好。典型的 t_1 为约1小时。类似的, t_2 为15分钟或更长为好,为30分钟或更长更好。 t_2 为2小时或小于2小时为好,为1.5小时或更短更好。典型的 t_2 为约1小时。 t_3 为15分钟或更长为好,为30分钟或更长更好。 t_3 为2小时或小于2小时为好,为1.5小时或更短更好。典型的 t_3 为约1小时。

[0120] 比较好的是,施用第二次洗肠液以后,接着在 t_4 时间段内再使用一次清溶液

(V_{2cf})。 V_{2cf} 为 500ml 或更大为好, 为 800ml 或更大更好。 为 2000ml 或小于 2000ml 为好, 为 1500ml 或小于 1500ml 更好。 比如 V_{2cf} 为约 1000ml。 在临床实践中, 清溶液要一直使用到排粪变清, 不再含有任何固体物质为止。 t_4 为 30 分钟或更长更好, 为 1 小时或更长更好。 t_4 为 3 小时或小于 3 小时为好, 为 2.5 小时或小于 2.5 小时更好, 典型的 t_4 约为 2 小时。

[0121] 随着本发明中使用清溶液的步骤的增加, 排出物的体积也显著增加。 病人对这种疗法的接受性液增加了。 在对 9 个志愿者的调查中发现, 8 人更愿意用洗肠液被中间使用一次水溶液而分两次用的方法, 而非一次大体积使用洗肠液的方法。

[0122] 适合于本发明方法的洗肠液包括特别是本发明上面描述的组合物。

[0123] 组合物可以按两部分或更多的部分来提供, 比如, 第一部分为做第一次含有 PEG 的洗肠液的剂量, 第二部分为做第二次含有 PEG 的洗肠液的剂量。 比较好的是, 一部分或两部分都含有抗坏血酸和 (或) 抗坏血酸及其钠盐。 最好两部分都为单位剂量。 例如, 装在在一只袋子或其他容器里, 这样安排时, 抗坏血酸或其盐类最好与其他成分分开包装。 例如第一个包装袋里, 可以含聚乙二醇、硫酸钠、氯化钠、氯化钾、甜味剂和调味剂。 第二个包装袋里可以为抗坏血酸和抗坏血酸钠。 这两袋用作配制第一次洗肠的溶液。 第三袋可以包含聚乙二醇、硫酸钠、氯化钠、氯化钾、甜味剂和调味剂。 第四袋可以为抗坏血酸和抗坏血酸钠, 后两袋可以用作配制第二次洗肠液。

[0124] 为本发明的组合物提供的各种含两部分或更多部分变体系统通常含有一个单位剂量的组合物。 一个单位剂量通常是适宜于配制一定体积溶液的干粉组合物。 这个体积是任何合适的体积。 例如, 在上面所描述的两部或多步使用的方案中, 一个单位剂量可以是适宜于配制一个洗肠步骤所需使用溶液总体积的剂量。 可选择地, 一个单位剂量也可以是适宜于配置到一定体积, 比如 1 升洗肠液所需要的剂量。

[0125] 对病人比较方便的做法是, 这些干粉以一套的形式提供, 比如在一个盒子里包括所需的组合物和使用说明。 这些组合物最好以如上所述的配置一个单位剂量的形式提供。

[0126] 本发明还提供一种用含有抗坏血酸和 (或) 其一或数种盐类、碱金属或碱土金属的硫酸盐、一个较高浓度的 PEG, 可选择的还可以包含其他电解质来治疗便秘、肠胀气、连续痉挛症状或直肠炎症。 PEG 每天的使用剂量 (分次使用) 为 200 克或更多, 最好是多于 200 克每天, 多于 300 克更好。 PEG 可以以固体的形式提供, 溶解到液态介质, 每天用一到四次, 较好的是一到两次。 每天的使用次数依据便秘的严重程度而定。

[0127] 三期临床试验表明, 在效率、安全性和病人的接受性方面, 本发明的组合物 (NRL994) 与含有聚乙二醇 + 电解质 (PEG+E) 的组合物 Klean-Prep® (也叫 GoLYTELY) 和含有磷酸钠的溶液 (NaP, 也叫 FLEETS) 相比, 与 PEG+E 和 NaP 效果相当, 见实施例六。

[0128] 另外, 本发明的组合物因其改进了口味和需摄入体积小, 其病人接受性好于 PEG+E。 还有, NRL994 在风险因素更大 (医院病人) 的病人群体中与 PEG+E 的安全性相仿。 再有, 与 NaP 比较表明, 本发明的组合物因临床上无显著的电解质变化和紊乱而安全指标有所改进。 总而言之, 本发明组合物提供了安全而有效的肠道清洗, 病人接受性也与 NaP 相仿。 况且, 本发明组合物不像 NaP 所要求的, 它避免作常规结肠镜检查的对象仅限于少年和健康人群。

[0129] 因此, 本发明组合物可以用于那些被 PEG+E 特别是 NaP 认为是不适合或不安全的病人群体。 如门诊病人、少年病人、老年病人和那些具有被认为不适于用 NaP 处理的临床情

况的病人。

具体实施方式

[0130] 实施例 1 :两升 Movicol, Movicol+ 抗坏血酸和 Movicol+ 抗坏血酸 + 硫酸钠 溶液的效果比较

[0131] 对 6 名健康志愿者分别使用两升 (A)Movicol, (B)Movicol+ 抗坏血酸和 (C) Movicol+ 抗坏血酸 + 硫酸钠溶液,测定排泄物体积。Movicol 是 Norgine Limited 公司进行了商标注册的产品,是如表 2 所列配方的相关产品。试验是对配方 A 和 B 两阶段双盲交换试验。对各位受试者均顺序随机地使用 A 和 B 配方各一次。对使用哪一个配方,受试者和给药专业人员均不告知。第三个公开的试验被用来检验配方 C。Movicol 的组分如表 2。三种配方的组分见表 3。

[0132] 表 2 :每升 Movicol 的组分

[0133]

组分	质量
Macrogol 3350 (PEG)	105 克
碳酸氢钠	1.428 克
氯化钠	2.805 克
氯化钾	0.373 克
酸橙和柠檬调味剂 *	0.800 克

[0134]

[0135] *调味剂 SN292403 Lemon/Lime Nat. Trusil J2076 可从 International Flavours andFragrances (IFF) 公司获得。

[0136] 表 3 :每升配方 A, B 和 C 的组分

[0137]

组分	配方 A	配方 B	配方 C
Movicol	1x	1x	1x
蔗糖 (Vit. C placebo)	10 克	0	0
抗坏血酸	0	10 克	10 克
硫酸钠	0	0	5.6 克

渗透压 :mOsmol/l	200	228	346
---------------	-----	-----	-----

[0138] 表 3 中的渗透压值依据组合物配方的组分信息计算。Movicol 渗透压计算值为 171mOsmol/l。计算中,聚乙二醇看作无离子污染,pH 看作是使抗坏血酸完全不解离的值。

[0139] 配方 A 中使用蔗糖来减少各配方间的口味差异。抗坏血酸配方具有增强肠预备效果的风味。

[0140] 各配方各志愿者以每 15 分钟 250 毫升的速度在两小时内用两升。排泄物在处理开始 8 小时内收集。所得到的排泄物的量见表 4。

[0141] 表 4 :配方比较试验结果

[0142]

参数	配方 A	配方 B	配方 C
排泄物重量 (克)	1465.2+56.7	1862+140.8	2735+199
排泄物体积 (升)	1.4+0.0	1.8+0.1	2.7+0.2
排泄物 PEG 含量 (克)	192.6+16.6	197.0+10.9	177.0+6.8

[0143] 表 5 配方比较试验的统计显著性 (p)

[0144]

参数	CvsA	CvsB	BvsA
排泄物重量 (克)	< 0.001	0.002	0.005
排泄物体积 (升)	< 0.001	0.003	< 0.001
排泄物中 PEG 的重量 (克)	0.63	0.45	0.92

[0145] 由表 4 和表 5 可见,向 Movicol 配方中每升添加 10 克抗坏血酸导致了排泄物重量和体积的显著性增加。

[0146] 进一步,向 Movicol 配方中每升添加 10 克抗坏血酸和 5.6 克硫酸钠导致了排泄物重量和体积的更加显著地增加。配方 C 导致了排泄物重量和体积比配方 A 翻倍。比较配方 B 和配方 C,排泄物重量增加了约 50% (排泄物重量的统计显著性 $p = 0.002$,排泄物体积 $p = 0.003$)。

[0147] 情理之中的是,含抗坏血酸的溶液接受性好。喝 A 配方 (无抗坏血酸) 溶液时有 3 名志愿者有反胃,而喝配方 B 配制的溶液时只有 2 名志愿者反胃,喝配方 C 配制的溶液时也只有 2 名志愿者反胃。溶液 B 和 C 均被认为比溶液 A 口感好。令人吃惊的是,溶液 C 的口感被认为并不比溶液 B 差。而且,尽管溶液 C 是高渗的,但并没有发现什么坏的副作用。

[0148] 志愿者摄入含有抗坏血酸的溶液时血液中钾的水平有轻微升高 (无统计显著性),还观察到血液中抗坏血酸的增加。没有观察到其他不良作用。

[0149] 总之,向 Movicol 组合物中添加 10 克每升抗坏血酸将导致排泄物的重量和体积在实质上呈统计显著性增加。而当向含有抗坏血酸的 Movicol 组合物中每升加入 5.6 克硫酸

钠时,排泄物重量和体积将在更大程度上呈统计显著增加。因此含有抗坏血酸和硫酸钠的 Movicol 是最有效的清洗液,令人惊喜的是效果的增加并未伴随副作用的出现和口味的变差。

[0150] 进一步试验表明,与现有的其他产品相比,本发明的组合物性质和使用方法有非常优越的特性。

[0151] 实施例 2:本发明组合物的比较

[0152] 独立地改变所发明的清洗液中 PEG、硫酸钠和抗坏血酸成分的含量,研究其对清洗液功效的影响。研究了 6 种组合物。这些配方由 A 到 F 组合物的水溶液组成。每升 A 到 F 组合物中各具体成分的含量见表 6。

[0153] 表 6:本发明组合物 A 到 F 成分(克)

[0154] 组合物 PEG3350 硫酸钠 抗坏血酸 抗坏血酸钠 氯化钠 氯化钾 渗透压 (mOsmol/l)

[0155]	A	100	7.5	0.0	0.0	2.691	1.058	308
[0156]	B	100	7.5	5.0	0.0	2.691	1.058	337
[0157]	C	100	7.5	5.0	5.0	2.691	1.058	379
[0158]	D	100	7.5	10.0	0.0	2.691	1.058	365
[0159]	E	100	5.0	5.0	5.0	2.691	0.819	329
[0160]	F	125	7.5	5.0	5.0	3.217	1.155	416

[0161] 注:各组合物均调为柠檬味。所用柠檬调味剂 Ungerer Lemon SDF 从 RSSL Pharma 公司获得。

[0162] 组合物 E(含 100 克 PEG,5 克硫酸钠,5 克抗坏血酸,5 克抗坏血酸钠,电解质和调味剂)为这个试验的对照组合物。

[0163] 志愿者被告知了此研究的目的和步骤,并获得了他们的同意。每个志愿者都提供了他们的病历并对他们作了体检。招收了 30 名志愿者。每个志愿者随机地分配两者不同的组合物进行使用,因此,总的说来每种组合物被检测了 10 次。每种组合物的试验时间为一天,同一个志愿者的两次试验间隔为 7 到 15 天以消除前次试验的影响。

[0164] 临场试验的前一天,需收集各个志愿者一整天的尿样。志愿者们被告知试验前的整夜不能进食,试验早上 8 点到医院。每个志愿者在两小时内喝掉分配给他们的 2 升组合物溶液(每 15 分钟左右喝两杯 125 毫升的溶液)。从开始喝溶液起到接下来的八小时内收集并测定排泄物的重量和体积,通常志愿者在测试期间不能进食,但那些叫口渴或有脱水现象的志愿者,可以允许在试验开始 4 小时后喝水。

[0165] 志愿者的体重、血压和脉搏在试验开始前和试验进行 8 小时后均需测定或者根据研究人员的判断随时测定。试验开始 4 小时收集一次血样,用于血清电解质、尿素、肌氨酸、血球比率和总蛋白量的分析。另外一份血样冻存,用作以后抗坏血酸测试。在处理开始到结束的时间内收集尿样。试验当天收集的所有体积的尿样作电解质测试。另外一份尿样冻存,用作以后抗坏血酸测试。

[0166] 志愿者在喝完全部体积的溶液后,立即对口感给一个评价。

[0167] 如果有中途退出、不能服从或与本研究无关的严重不良反应出现者,均用其他志愿者来替代,以使 30 套有效的数据收集完整。类似的,试验期间需要药物治疗,而这些药物

可能影响肠道运输或者干扰我们所研究的药物的那一部分患者也将被替换。本研究中供有 6 名志愿者被替换。

[0168] 每名志愿者的第一次试验随机地使用 6 种组合物中的一种,第二次试验则从 6 种组合物中随机选取不同于第一次试验的任一种。因此每名志愿者就以自身为对照,增强了本研究的说服力。每种 PEG 组合物有着相似的外观,且溶于水后,其体积和外观也相似。这些组合物有不同的口味。

[0169] 大部分的排泄物在试验开始的 4 小时后收集到。

[0170] 本发明组合物的效果的结果

[0171] 本研究所收集排泄物的体积和重量见表七。

[0172] 表 7 :排泄物总重量和总体积

[0173]

	A	B	C	D	E	F
体积 (升)						
平均值	0.926	2.249	2.613	2.510	2.195	2.55
标准差	0.598	0.437	0.538	0.442	0.369	0.755
范围	0.65-2.62	1.58-2.84	1.80-3.40	1.44-3.08	1.49-2.60	1.17-3.50
重量 (克)						
平均值	1992	2306	2684	2533	2283	2638
标准差	625	437	567	442	381	745
范围	650-2744	1630-2920	1830-3557	1526-3150	1581-2765	1280-3513

[0174] 排泄物的体积平均值在 1.9 到 2.6 升之间。

[0175] 从表 7 可见,6 种组合物处理的排泄物的体积平均数在 1.9 到 2.6 升之间,考察各平均值,组合物 D,F 和 C 处理产生的排泄物体积大于组合物 B 和 E 的处理,组合物 B 和 E 产生组合物产生的体积又大于 A 产生的体积。每个样本的变化大于期望值 (标准差为 443 毫升),因此各组合物处理的总体比较并不具有统计的显著性 ($p < 0.217$)。排泄物重量结果也类似 ($p < 0.318$)。四个志愿者 (分别使用 A、B、C 和 F 溶液进行处理) 没有严格按照程序进行。组合物 B 和 F 处理时,一个试验对象在处理过程中出现了少量呕吐,组合物 A 和 C 处理时,试验对象摄入量减少了 (分别为 1000 毫升和 1500 毫升)。当这些处理的结果被排出时,统计结果依然没变。

[0176] 志愿者摄入各溶液所花的时间统计结果见表 8。

[0177] 表 8 :摄入各配方的时间

[0178]

	A	B	C	D	E	F
时间 (分)						
平均值 ± 标准差	112.8 ± 7.5	115.7 ± 15.6	117.8 ± 16.7	116.7 ± 9.3	114.9 ± 11.2	116.5 ± 13.3
范围	100-120	90-140	95-145	100-135	100-130	90-140

[0179] 服用各溶液所花时间与排泄物体积之间没有相关性 ($r = -0.125p < 0.340$)。

[0180] 志愿者被要求按 0 到 3 对溶液的盐味、酸味和甜味进行排级,其中,0 分代表口感非常好、1 分代表口感不差、2 分代表可以接受、3 分代表不能接受。对溶液的口感反应见表 9。

[0181] 表 9 :口味分值

[0182]

	A	B	C	D	E	F
咸味 平均值 ± 标准差 范围	2.6±0.5 2-3	2.6±0.5 2-3	2.4±0.5 2-3	2.1±0.6 1-3	2.1±0.4 1-3	2.1±0.4 2-3
酸味 平均值 ± 标准差 范围	1.4±0.7 0-2	2.0±0.5 1-3	1.6±0.5 1-2	1.9±0.7 1-3	1.8±0.4 1-2	1.8±0.4 1-2
甜味 平均值 ± 标准差 范围	2.1±0.6 1-3	2.1±0.4 2-3	2.1±0.6 1-3	2.3±0.7 1-3	2.1±0 2-2	2.1±0.6 1-3

[0183] 对盐味 ($p < 0.459$) 和甜味 ($p < 0.238$) 的比较方面,各溶液差别并不显著。但是,各溶液的酸味评价差异显著 ($p < 0.039$)。组合物 A 最不酸,组合物 B 最酸。组合物 A 是可以预见最不酸的,因为它不含抗坏血酸。

[0184] 在效能方面,各组合物在总体上没有显著的统计差异。这主要时因为各样本的方差太大。但是添加 10 克抗坏血酸(抗坏血酸或抗坏血酸与与抗坏血酸钠的混合物)得到的结果最好。因此混合物 C 和 D 溶液被认为具有最好效果。

[0185] 临床实验室评价

[0186] 对排泄物进行离子含量分析,组合物 D 处理结果见表 10

[0187] 表 10 :组合物 D 处理排泄物离子含量结果

[0188]

	离子浓度 (mmol/L)	离子含量 (mmol)
钠离子 测试次数 平均值 ± 标准差 范围	10 109.6 97-122	10 276.6±59.4 148.3-375.8
钾离子 测试次数 平均值 ± 标准差 范围	10 14.9±4.7 8-25	10 36.8±12.2 24.6-64.3

氯离子 测试次数	10	10
平均值 ± 标准差 范围	26.8±6.8 19-42	68.2±25.8 36.0-129.4

[0189]

[0190] 六种不同处理的离子含量分析表明,六种处理没有显著的统计差异。

[0191] 处理前后分别对血球比率(%)进行测试,组合物D处理的结果见表11

[0192] 表11:组合物D处理前后血球比率测试结果

[0193]

	血球比率(%)
处理前 测试次数 平均值 ± 标准差 范围	10 42.1±4.4 31.7-46.0
处理后 测试次数 平均值 ± 标准差 范围	8 43.3±5.6 29.8-48.3
差异 测试次数 平均值 ± 标准差	9 1.47±0.52

[0194] 对不同组合物处理后的血球比率的多点比较没有发现统计上的显著差异。组合物A、B、C、E和F的结果也类似。

[0195] 在试验前后对血液中钠、钾、氯和碳酸氢根的浓度分别进行测定。结果见表12、13、14和15。

[0196] 表12:血液钠离子浓度变化(mmol/L)

[0197]

	A	B	C	D	E	F
处理前 测试次数 平均值 ± 标准差 范围	10 141.0±1.4 139-143	10 140.4±1.2 139-142	9 140.8±1.6 139-143	10 141.7±2.0 139-145	9 140.7±2.4 137-144	10 140.9±2.5 137-145
处理后 测试次数 平均值 ± 标准差	10 143.5±2.3	10 142.5±2.5	10 143.8±1.2	10 143.6±2.3	10 143.7±2.1	10 145.4±2.2

范围	139-148	137-146	142-146	140-146	140-147	141-148
差异						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	2.5 ± 0.79	2.1 ± 0.89	3.22 ± 0.66	1.9 ± 0.59	2.86 ± 1.09	4.5 ± 0.78

[0198]

[0199] 从表 12 可见,组合物 B 和 C 处理的差异接近显著性 ($p = 0.053$)。组合物 B 和 F 之间 ($p = 0.016$) 以及组合物 E 和 F ($p = 0.039$) 之间具有显著的统计差异性。组合物 F 造成的血液中钠离子水平的增幅最大。

[0200] 表 13 :血液钾离子浓度变化 (mmol/L)

[0201]

	A	B	C	D	E	F
处理前						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.2	3.9 ± 0.2
范围	3.5-4.5	3.7-4.3	3.7-4.5	3.4-4.5	3.7-4.4	3.5-4.2
处理后						
测试次数	10	10	10	10	10	10
平均值 ± 标准差	4.1 ± 0.4	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.2	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.3
范围	3.3-4.6	4.0-4.9	4.0-5.0	4.2-4.9	3.5-5.0	3.9-4.8
差异						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	0.08 ± 0.09	0.41 ± 0.11	3.22 ± 0.66	0.61 ± 0.13	0.19 ± 0.14	0.43 ± 0.07

[0202] 不同组合物之间的多点比较没有显著差异性。

[0203] 表 14 :血液氯离子浓度变化 (mmol/L)

[0204]

	A	B	C	D	E	F
处理前						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	102.3 ± 1.6	101.4 ± 2.5	102.1 ± 1.4	102.5 ± 2.3	102.3 ± 1.7	103.3 ± 2.6
范围	100-105	98-105	100-104	100-107	100-105	100-107
处理后						
测试次数	10	10	10	10	10	10
平均值 ± 标准差	105.6 ± 1.8	106.2 ± 3.2	106.4 ± 2.4	107.4 ± 2.4	105.7 ± 1.5	108.9 ± 3.3
范围	103-108	102-112	104-112	104-111	104-108	105-114
差异						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	3.3 ± 0.80	4.8 ± 0.87	4.44 ± 0.80	4.9 ± 0.41	3.22 ± 0.62	5.6 ± 0.69

[0205]

[0206] 从表 14 可见,组合物 A 和 D 之间的统计差异性接近显著 ($p = 0.056$)。组合物 F 和 A 之间 ($p = 0.010$);组合物 B 和 F 之间 ($p = 1.036$),组合物 D 和 E 之间 ($p = 0.031$) 以及组合物 E 和 F 之间 ($p = 0.05$) 有显著性差异。组合物 F 导致血液中氯离子浓度增幅最大。

[0207] 表 15 :血液中碳酸氢根离子浓度变化 (mmol/L)

[0208]

	A	B	C	D	E	F
处理前						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	26.9 ± 3.3	28.2 ± 2.0	28.6 ± 2.1	28.9 ± 2.0	28.4 ± 2.1	26.3 ± 3.2
范围	19-30	25-31	26-32	26-32	25-32	20-31
处理后						
测试次数	10	10	10	10	10	10
平均值 ± 标准差	26.7 ± 3.3	26.1 ± 2.1	26.6 ± 1.9	25.5 ± 1.8	26.1 ± 2.2	25.6 ± 2.5
范围	25-29	24-31	24-30	22-27	22-30	23-31
差异						
测试次数	10	10	9	10	9	10
平均值 ± 标准差	-0.2 ± 0.80	-2.1 ± 0.82	-1.78 ± 0.60	-3.4 ± 0.72	-1.89 ± 1.09	-0.7 ± 0.75

[0209] 多点比较表明：组合物 A 和 D ($p = 0.010$) 以及组合物 E 和 F ($p = 0.035$) 有显著的统计性差异。

[0210] 测试了血液中的尿素、肌氨酸和血液中蛋白的含量。组合物 D 处理组的测试结果见表 16。

[0211] 表 16 :组合物 D 处理组血液尿素、肌氨酸和血液中蛋白浓度变化 (mmol/L)

[0212]

	尿素 (mmol/L)	肌氨酸 (mmol/L)	蛋白血 (g/L)
处理前			
测试次数	10	10	10
平均值 ± 标准差	4.9±0.9	81.4±11.9	75.3±4.8
范围	3.6-6.3	64-98	69-83
处理后			
测试次数	10	10	10
平均值 ± 标准差	4.5±1.0	80.9±13.6	78.9±5.8
范围	2.6-5.8	59-98	70-87
差异			
测试次数	10	10	10
平均值 ± 标准差	-0.39±0.21	-0.50±1.66	3.60±1.77

[0213]

[0214] 各组合物之间的多点分析没有表现出显著差异。组合物 A、B、C、E 和 F 结果也类似生物学参数之间的多元方差分析没有显著性结果。

[0215] 对尿液中的钠、钾和氯离子含量进行分析。组合物 D 处理的志愿者的结果见表 17。

[0216] 表 17 :组合物 D 处理后尿液钠离子、钾离子和氯离子含量变化

[0217]

	钠离子 (mmol)	钾离子 (mmol)	氯离子 (mmol)
处理前			
测试次数	10	10	9
平均值 ± 标准差	63.6±33.8	38.9±21.3	69.8±34.6
范围	23.5-105.0	7.8-69.0	19.7-112.0
处理后			
测试次数	10	10	10
平均值 ± 标准差	46.6±47.1	24.8±20.8	53.7±48.4
范围	3.1-161.6	4.9-64.8	6.8-164.8

[0218] 尿样中钠、钾和氯离子的浓度有轻微但不统计显著的降加。各组合物处理组之间无明显统计显著性差异。组合物 A、B、C、E 和 F 的结果类似。

[0219] 尿液抗坏血酸的浓度和含量测试结果见表 18 和表 19。

[0220] 表 18 :尿液抗坏血酸浓度 ($\mu\text{mol/L}$)

[0221]

	A	B	C	D	E	F
测试次数	8	8	7	7	4	4
平均值	445.3	5266.9	7292.1	8408.6	8046.3	2256.3
标准差	668.3	4402.9	1781.4	9641.3	2437.7	3690.4
范围	17-1756	158-15141	4913-9463	129-28390	4482-9835	338-8043

[0222] 表 19 :尿液抗坏血酸含量 (μmol)

[0223]

	A	B	C	D	E	F
测试次数	8	8	7	7	4	4
平均值	154.3	1690.1	2631.3	2152.1	2423.6	1141.2
标准差	223.0	1473.1	1134.9	1856.4	1406.1	1818.1
范围	2.5-527	47-4845	1103-4216	77-5678	448-3740	108-3861

[0224]

[0225] 各组合物处理的以 $\mu\text{mol/L}$ 或 μmol 计的抗坏血酸血水平 (分别为 $p < 0.303$ 和 $p < 0.641$) 无显著差异。如预计的一样,组合物 A 处理组尿液中抗坏血酸的含量最低,因为组合物 A 不含任何抗坏血酸或其钠盐。

[0226] 总的说来,所有生化指标的改变在临床上都没有显著性,所有组合物在临床研究及生物分析方面都是可以耐受的。

[0227] 本发明各组合物试验总结:

[0228] 表 20 :组合物 A 到 F 实验结果总结

[0229]	组合物	成分		渗透压		平均排	平均碳酸氢根
[0230]		PEG	硫酸钠	抗坏血酸	抗坏血酸钠	世物体积	离子下降
[0231]		3350				(L)	mmol/L
[0232]	A	100	7.5	0.0	0.0	1.9	0.2
[0233]	B	100	7.5	5.0	0.0	2.2	2.1
[0234]	C	100	7.5	5.0	5.0	2.6	1.8
[0235]	D	100	7.5	10.0	0.0	2.5	3.4
[0236]	E	100	5.0	5.0	5.0	2.2	1.9
[0237]	F	125	7.5	5.0	5.0	2.6	0.7

[0238] 从表 20 中的数据可见,含 7.5 克硫酸钠的组合物 (A, B, C, D 和 F) 比只含 5 克硫酸钠的组合物 (E) 得到的排泄物体积大。等量但含 PEG 分别为 100 克 (C) 和 125 (F) 克的溶液之间没有显著性差异。含有抗坏血酸或抗坏血酸钠的组合物 (B, C, D, E 和 F) 比不含它们的组合物 (A) 产生更大体积的排泄物。含有 10 克抗坏血酸 (D) 或 5 克抗坏血酸加 5 克抗坏血酸钠 (C, E 和 F) 的组合物比只含 5 克抗坏血酸的组合物 (B) 产生的排泄物体积更大。含 100 克 PEG、7.5 克硫酸钠和 10 克抗坏血酸的溶液 (D) 在临床上显著的诱导了血浆碳酸氢盐水平的降低。这种下降在含 100 克 PEG、7.5 克硫酸钠、5 克抗坏血酸和 5 克抗坏血

酸钠的组合物 (C) 中没有观察到。

[0239] 尽管排尿量有所下降 (8 小时为 200 到 300 毫升), 所有志愿者的失重大约为 1 千克。蛋白血 (natremia) 和血球比率的上升说明有轻微脱水。血液中钠离子和钾离子含量也有轻微的上升。只对 D 和 F 处理组排泄物中 PEG 的浓度进行了测试。排泄物体积与排泄物中 PEG 的量大致相关。

[0240] 实施例 3 :对洗肠组合物摄入过程中间隔饮水的研究

[0241] 征集了十个试验对象, 试验前签了书面同意书。每个志愿者使用两升实施例 2 中的 D 组合物溶液。以两种不同的模式使用, 中间以时间间隔消除上次影响。在模式 1 的试验中, 志愿像实施例 2 中一样在两小时内喝下两升 D 组合物溶液。在模式 2 的试验中, 志愿者先在一小时内服用 1 升 D 组合物溶液, 在接下来的一小时内喝 500 毫升水, 再在接下来的两小时内服下 1 升 D 组合物溶液, 再在接下来的两小时内喝 1000 毫升水。

[0242] 在试验开始后的 8 小时内收集排泄物。对两种模式得到的排泄物重量的比较见表 21。

[0243] 表 21 :不同使用模式的排泄物重量比较

[0244]

	模式 1	模式 2
重量 (克)		
数量 *	9	9
平均值	2464	2726
标准差	409	198
范围	1526-2865	2350-2920

[0245] * 试验对象的数量

[0246] 用模式 2 使用组合物 D 比用模式 1 使用组合物 D 产生的排泄物体积增大。让受试者对两种模式的可接受性进行形象的评级 (visual analogue scale, VAS), 以 0mm 代表很受欢迎, 100mm 代表不受欢迎, 结果见表 22。

[0247] 表 22 :不同使用模式的可接受性 VAS 评级比较

[0248]

	模式 1	模式 2
VAS (mm)		
受试人数	9	9
平均值 ± 标准差 .	68.4 ± 20.0	59.4 ± 21.0
范围	35-98	17-85

[0249] 结果表明模式 2 的 VAS 评价价值降低了 10mm, 且这种差异在统计意义上具有显著性 ($p < 0.0276$)。9 个受试对象中, 8 人愿意选用第二种用法。

[0250] 实施例 4 :病人进行内窥镜检查时洗肠液效率和安全性评估

[0251] 对 30 位病人 (12 男, 18 女, 平均年龄 51+/-11) 用每升含如表 23 所列物质的洗肠液两升洗肠。

[0252] 表 23 :用于内窥镜实验的洗肠液

[0253]

物质	配每升溶液所需的重量 (克)
PEG 3350	100.0
硫酸钠	7.5
抗坏血酸	4.7
抗坏血酸钠	5.9
氯化钠	2.69
氯化钾	0.93
柠檬调味剂	2.015
无水柠檬酸	1.565
乙酰舒泛 (Acesulfame)K	0.35
渗透压计算值	392mOsmol/l

[0254] 洗肠液的用法如下：

[0255] 第一小时：口服 1 升洗肠液

[0256] 第二小时：服 0.5 升水

[0257] 第三小时：口服 1 升溶液

[0258] 第四小时：在 1.5 小时内至少喝 0.5 升水。

[0259] 洗肠的干净程度由肠镜检查专家按四级评级（肠的所有区段都非常干净，为 4 级；肠的所有区段都洗得不错，为 3 级；至少还有一个区段的肠含有全部或部分可移走的残留粪便，为 2 级或 1 级；至少一个区段含有干涩厚重的粪便，为 0 级）。3 级或 4 级评分为 A，1 级或 2 级评分为 B，0 级评分为 C。研究者判断为准备检查而洗肠的质量为很好或好的有 20 位病人，至少一个区段中等的有 6 个病人，差的有 3 个病人，很差的有 1 个病人，因此最后评分位 20A, 9B 和 1C。

[0260] 排泄物的重量平均在 2866+/-667 克，结肠镜检查过程中排出的体积在 130+/-124 毫升。对配制的溶液在接受性，有 26 个病人为好，2 个病人为中等，2 个病人为差。只有一个病人发生了大量的呕吐。处理过程中没有观察到血液氯离子或碳酸氢根离子浓度呈统计显著性变化。

[0261] 实施例 5 :配方举例

[0262] 调味产品配方 1

[0263] 表 23 :UNGERER 柠檬组合物

[0264]

物质	重量百分比 (%)	在 125 毫升洗肠液中的重量 (克)
Movicol 基	96.275	13.7008
Acidsufame K	0.321	0.0455
Talin	0.058	0.0082
NHDC	0.058	0.0082
柠檬酸	0.078	0.0110
Natrosol 250M	1.840	0.2606
柠檬	0.920	0.1303

[0265] 其中 Talin 是含有 Thaumatin (从 The Talin Food Company 公司获得, Merseyide, England) 的增味剂。NHDC (二盐酸化新桔皮苷) 是甜味剂 (从 Evesa 公司获得, P. O. Box 103, 11300 La Linea de la concepcion, Cádiz, Spain)。纤维素羟乙基醚 250M 是一种羟乙基纤维素, 购自 Hercules Incorporated via Aqualon。

[0266] 调味产品配方 2

[0267] 表 24 : UNGERER 草莓组合物产品

[0268]

物质	重量百分比 (%)	每配制 125 毫升所需重量 (克)
Movicol Base	97.603	13.7008
乙酰舒泛 K	0.325	0.0456
NHDC	0.014	0.0020
Natrosol 250M	1.858	0.2608
草莓	1.800	0.2527

[0269] 调味产品配方 3

[0270] 表 25 : IFF 柚子调味组合物

[0271]

物质	重量百分比 (%)	每配制两升所需重量 (克)
PEG 3350	79.24	200.0

硫酸钠	5.94	15.0
抗坏血酸	3.96	10.0
抗坏血酸钠	3.96	10.0
氯化钠	2.13	5.38
氯化钾	0.84	2.12
IFF 柚子调味粉	2.41	6.08
无水柠檬酸	1.23	3.10
乙酰舒泛 K	0.28	0.70
渗透压计算值	392mOsmol/l	392mOsmol/l

[0272] 调味产品配方 4

[0273] 表 26 :UNGERER 黑醋栗组合物

[0274]

物质	重量百分比 (%)	每配制两升所需重量 (克)
PEG 3350	79.81	200.0
硫酸钠	5.99	15.0
抗坏血酸	3.99	10.0
抗坏血酸钠	3.99	10.0
氯化钠	2.15	5.38
氯化钾	0.85	2.12
Ungerer 黑醋栗 t	1.62	4.06
无水柠檬酸	1.24	3.10
乙酰舒泛 K	0.28	0.70
Talin	0.08	0.20
渗透压计算值	392mOsmol/l	392mOsmol/l

[0275] 调味产品配方 5

[0276] 表 27 :IFF 菠萝味组合物

[0277]

物质	重量百分比 (%)	每配制两升所需重量 (克)
PEG 3350	79.81	200.0
硫酸钠	5.99	15.0
抗坏血酸	3.99	10.0
抗坏血酸钠	3.99	10.0
氯化钠	2.15	5.38
氯化钾	0.85	2.12
Ungerer 菠萝	1.70	4.06
无水柠檬酸	1.26	3.10
乙酰舒泛 K	0.29	0.70
渗透压计算值	392mOsmol/l	392mOsmol/l

[0278]

[0279] 调味产品配方 6

[0280] 表 28 :IFF 香草 +Givaudan-Roure 柠檬和酸橙 Flav-o-lok 组合物

[0281]

物质	重量百分比 (%)	每配制两升所需重量 (克)
PEG 3350	79.85	200.0
硫酸钠	5.92	15.0
抗坏血酸	3.95	10.0
抗坏血酸钠	3.95	10.0
氯化钠	2.12	5.38
氯化钾	0.84	2.12
IFF 香草调味粉	1.61	4.07

Givaudan-Roure 柠檬和酸橙 Flav-o-lock	1.15	2.91
无水柠檬酸	1.22	3.09
乙酰舒泛 K	0.29	0.70
渗透压计算值	392mOsmol/l	392mOsmol/l

[0282] 在如下的例子中,抗坏血酸和抗坏血酸钠与其他成分分开包装以增加稳定性。

[0283] a) 含柠檬酸的组合物

[0284] 组合物分为两个包装。两个包装的内容物一起用水配成 1 升洗肠液。

[0285] 包装 1

[0286] PEG 3350 : 100.000 克

[0287] 硫酸钠 : 7.500 克

[0288] 氯化钠 : 2.691 克

[0289] 氯化钾 : 0.930 克

[0290] 无水柠檬酸 : 1.565 克

[0291] 乙酰舒泛 K : 0.350 克

[0292] 柠檬味调味剂 : 2.015 克

[0293] 包装 1 成分总重 115.051 克

[0294] 包装 2

[0295] 抗坏血酸 : 4.700 克

[0296] 抗坏血酸钠 : 5.900 克

[0297] 包装 2 成分总重 10.600 克

[0298] b) 含阿斯巴甜组合物

[0299] 组合物分为两个包装。两个包装的内容物一起用水配成 1 升洗肠液。

[0300] 包装 1 (每升克数)

[0301] PEG 3350 : 100.000 克

[0302] 硫酸钠 : 7.500 克

[0303] 氯化钠 : 2.691 克

[0304] 氯化钾 : 1.015 克

[0305] 阿斯巴甜 : 0.233 克

[0306] 乙酰舒泛 K : 0.117 克

[0307] 柠檬调味剂 (Ungerer V3938-1N1) : 0.340 克

[0308] 包装 1 成分总重 111.896 克

[0309] 包装 2 (每升克数) :

[0310] 抗坏血酸 : 4.700 克

[0311] 抗坏血酸钠 : 5.900 克

[0312] 包装 2 的成分总重 : 10.600 克

[0313] 比较例

[0314] 对以前产品减少体积但也要到达满意洗肠效果有许多研究,比如向 GoLYTELY 溶液中添加促进排泄的药物,如比沙可啶 (bisacodyl)、吡苯氧磺泻药或番泻树泻剂。它们在洗肠方面有效,但增加了血浆中电解质紊乱的风险。在进一步试验中,发现高浓度的 GoLYTELY 溶液(用两升的粉末剂量配一升溶液)洗肠液很有效,但是口味不好,受试者认为,口味差到难以接受的程度。在没有职业医护人员监护的情况下,这种令人不适的口味会导致病人难以接受。

[0315] 实施例六:临床试验

[0316] 进行了两个三期临床试验来证明本发明产品安全性与含有聚乙二醇和电解质的组合物(PEG+E)相当,病人的接受性与含有磷酸钠的洗肠液相当,后两者都是现在结肠镜检查之前使用的洗肠溶液。

[0317] 临床试验一

[0318] 研究中心

[0319] 涉及总共 12 家德国专业胃肠学研究单位进行多中心临床实验。

[0320] 目的:

[0321] 为表明口服洗肠液 NRL994(见下)在给病人进行结肠镜检查前做准备的总体洗肠效果不比现用标准产品(PEG+E, Klean-Prep[®],见下)的效力差。

[0322] 方法:

[0323] 本试验在两个平行处理组中进行随机、单盲、有活性对照、多中心和非劣性三期研究。病人是在进行内窥镜镜检查前一到两天入院的。被检查的两种产品均以均等剂量分两次给药。洗肠从检查前的一天晚上开始,服用第一半溶液,第二天早上结肠镜检查继续服用另外一半溶液。病人的参与以内窥镜镜检查的结束而结束。

[0324] 试验对象的数量:

[0325] 征集了 362 名计划进行完整结肠镜检查的住院病人。

[0326] 征集对象的标准和诊断:

[0327] 已签书面同意意向的 18 到 85 岁的计划作结肠镜检查的男女住院病人。这些病人无肠部手术病史、适合作结肠镜检查 and 适合用 NRL94 进行处理。

[0328] 受试产品 NRL994、剂量和给药方式

[0329] 受试产品:一个剂量的 NRL994 包含了 100 克 PEG3350, 7.5 克硫酸钠、4.7 克抗坏血酸、5.9 克抗坏血酸钠、46 毫摩尔的氯化钠和 12.46 毫摩尔的氯化钾。该产品用柠檬调味粉(2.015 克)、无水柠檬酸(1.565 克)和醋磺内酯钾(acesulfame potassium)(0.35 克)。(产品与实施例 4 一样,见表 23)一个剂量的粉末用 1,000 毫升水溶解。

[0330] 总剂量:两剂,每剂一升(共两升)。

[0331] 方法:每一升剂量的 NRL994 在一小时内口服,然后再喝 500 毫升的清溶液。

[0332] 处理时间:两剂 NRL994 的服用间隔为一个晚上:第一剂药品的服用需在结肠镜检查前一天的下午或晚上(最迟不过 22:00)服用。第二剂在结肠镜检查的当天服用(从 06:00)开始。服药结束和结肠镜检查开始之间的时间间隔最少一小时。

[0333] 对照疗法、剂量和给药方法

[0334] 对照产品:PEG+E(Klean-Prep[®]),由 59 克 PEG3350、5.7 克硫酸钠、1.5 克氯化钠、

0.7 克氯化钾和 1.7 克碳酸氢钠。该产品用香草调味粉和甜味剂调味。一剂量的干粉溶于 1000 毫升水。

[0335] 总剂量：四剂，每剂 1 升（共 4 升）。

[0336] 方法：一小时喝一升（每 15 分钟喝 250 毫升）。

[0337] 处理时间：

[0338] 四剂 PEG+E (Klean- Prep[®]) 也分开服用，服用间隔为一个晚上：两剂（2 升）的服用需在结肠镜检查前一天的下午或晚上（最迟不过 22:00）服用，另两剂在结肠镜检查的当天服用（从 05:00）开始。服药结束和结肠镜检查开始之间的时间间隔最少一小时。

[0339] 伴随用药：

[0340] 其他已知具有洗肠作用的药物不能同时使用，（洗肠液，强效泻药和灌肠剂）。

[0341] 接受性评估：

[0342] 为病人提供了详细的配置 NRL994 和 PEG+E (Klean- Prep[®]) 这些溶液的方法；多数情况下，给药在护士的监护下进行。又，病人对药物的接受程度以实际用的数量和分发的总数量比较来评价。病人实际服用和未服用的 NRL994 和 PEG+E (Klean- Prep[®]) 的量都被每个病人记录下来。

[0343] 评价标准：

[0344] 进度：

[0345] 试验前一到两天：合格性评估、基本药物和实验室检查；

[0346] 试验前一天：夜里服用洗肠的药物（服用第一剂量的 NRL994 或前两剂量的 PEG+E (Klean- Prep[®])）；

[0347] 试验的当天：早上服用剩余洗肠的药物（服用第二剂量的 NRL994 或后两剂量的 PEG+E (Klean- Prep[®])）；在服用完最后药物的至少一小时后进行结肠镜检查。

[0348] 效力评价的标准：

[0349] 主要评价效力的标准是由一个胃肠学专家小组根据肠镜检查过程中记录的影像资料独立的盲审洗肠的总效果。另外一个标准就是，指定肠段的清洗程度，和由现场内窥镜检查专家对总体洗肠质量的评价，以及洗肠液总体使用和洗肠操作容易程度。病人的接受程度用日记卡片分以下参数记录：口味评估，口味总体评估，病人满意程度，病人接受程度和病人对使用体积的接受程度以及对使用禁忌的接受程度。另外对安全性和容忍度也进行了评估。

[0350] 统计方法：

[0351] 本研究的基本目标是证明小体积的 NRL994 的洗肠效果不比标准的疗法 (PEG+E) 洗肠效果差。如果两种药物处理的成功率之差不超过 -15%（最低单边置信度为 97.5%），NRL994 就是非次优的。进行了符合方案数据分析 (PPA) 和意向处理分析 (ITT)。前期的分析是建立在独立的专家小组的评价上，而后期缺失的专家小组的评价由内窥镜专家的评价替代；那什么评价也没有得到的病人被视作缺失。另外利用不同的对接受度的定义对本组数据进行了修正的意向处理分析 (mITT)。

[0352] 基本的效力分析是基于符合方案数据分析和利用独立的专家小组的评价计算成功率。

[0353] 参变量数据利用了常用的标准综合统计方法（平均值，标准差，中值，最小值，最

大值。)分析;分类数据是根据频率表来计算的。

[0354] 结果总结

[0355] 本研究是对一个效力参数(肠的清洗)的非次优研究。总共有 362 位病人参与。两位病人在随机分组和服用本研究药物前退出。另外一个病人因为对 PEG+E 中香草味调味剂的过敏在随机分组后退出。总共 359 位病人(NRL994 :n = 180,PEG+E :n = 179)至少接受了一些本研究中的药物(ITT 群体)。所包括病人的平均年龄约 60 岁(NRL994 :58.0±16.0 岁)。对 NRL994 和 PEG+E 的肠成功清洗率(NRL994 为 88.9%,PEG+E 为 94.8%)的 ITT 和 PP 分析表明 NRL994 并非次优。总的说来,效力分析结果表明服用小体积(2 升)的 NRL994 在肠道清洗方面与被认为是黄金标准的大体积(4 升)的 PEG+E 方法相比并非临床次优(±15%)。

[0356] 基于包括口味和摄入体积在内的几个参数对病人接受性的评估表明,病人对 NRL994 比对 PEG+E 自始至终统计显著性的更加喜欢。NRL994 与 PEG+E 同样的安全,而且通常能较好地被容忍。没有严重的负面事件发生。最常见的负面事件是药物处理引起的不舒服、反胃、腹痛和呕吐。这在 NRL994 与 PEG+E 之间没有看到差别。

[0357] 总的说,NRL994 与 PEG+E 一样安全,而且重要的是通过使用小体积改进了病人的接受性。

[0358] 临床试验 2 :

[0359] 调查者 :17 位医院内窥镜内科专业医生;从这 17 位中选出的 4 位审查专家。

[0360] 研究中心 :17 个法国专业医院内窥镜中心。

[0361] 试验目的 :评估 NRL994 与 NaP 洗肠液在结肠镜检查前的肠道清洗效力上的相当性,以及二者安全性比较。

[0362] 试验方法 :本试验在两个平行处理组中进行随机、单盲(调查人)、多中心、有活性对照中进行,评审者对效力的基本差异预先不知。

[0363] 病人数量 :男 181,女 171,共计 352。

[0364] 征集和诊断原则 :

[0365] 已签书面同意意向的 18 到 85 岁的被建议作诊断或治疗结肠镜检查的男女住院病人。(?)排除原则 :

[0366] ● 小于 18 岁或大于 75 岁,

[0367] ● 白血病 (I11leus),

[0368] ● 怀疑为肠梗阻或肠穿孔(performation),

[0369] ● 毒性或先天性巨结肠症,

[0370] ● 有肠切除病史者,

[0371] ● 节段性回肠炎和溃疡性结肠炎患者,

[0372] ● 先天性心力衰竭 NYHA III 或 IV,

[0373] ● 有肌氨酸 > 170 μ mol/L 的肾功能不全纪录者,

[0374] ● 对聚乙二醇、磷酸钠和(或)抗坏血酸高度过敏者,

[0375] ● 有 G6PD,苯丙酮尿缺陷者,

[0376] ● 正在或近 90 天内参加过药物试验的,

[0377] ● 怀孕或计划怀孕的妇女,未用可靠避孕手段的育龄妇女,

[0378] ●调查者认为那些处于对本试验可能有明显风险的情况或状态的对象,那些有可能使研究结

[0379] 果混淆或者会显著干扰研究结果情况的对象。

[0380] 测试产品,剂量和使用方法:

[0381] 测试产品:NRL994(见上)。

[0382] 总剂量:两剂 NRL994,各 1 升(共两升)。

[0383] 方法:每升在 1 小时内喝完。并且,在喝完两升后至少再喝 1 升以上其他清溶液(牛奶除外)。

[0384] 对照药物,剂量和使用方法:

[0385] 对照产品:NaP 溶液(Fleet Phospho Soda®)。

[0386] 剂量和方法:药剂(1包)由两个 45 毫升瓶组成。每瓶缓冲水溶液含 21.6 克一水磷酸二氢钠和 8.1 克七水磷酸氢二钠。每瓶溶解到 125 毫升水中。喝 NaP 溶液前后各至少喝 250 毫升清溶液(牛奶除外)。喝第二瓶 45 毫升 NaP 的时间至少比的一瓶滞后 12 小时。在喝这两瓶之间的时间内至少喝 750 毫升清溶液(牛奶除外)。

[0387] 服用时间:

[0388] 两次服用均在结肠镜检查前一天进行。

[0389] 评价标准:

[0390] 主要评价标准是由胃肠学专家小组的一个专家根据肠镜检查过程中记录的影像资料,独立的盲审洗肠的总效果。另外一个效力标准是由现场内窥镜检查专家对总体洗肠质量的总体评价。病人的接受程度用日记卡片分以下参数记录:病人对洗肠液、服用体积、喝灌肠液的容易程度的总体满意程度以及使用禁忌、愿意再喝同样洗肠液的程度和口味。另外对安全性和容忍度也进行了评估。

[0391] 统计学:如临床试验 1。

[0392] 结果总结:

[0393] 本研究是对一个效力参数(肠的清洁)的相当性的研究。总共征集了 352 位病人。每组各有 6 位病人被从所有分析中排出。总共 340 位病人(NRL994:n=169,NaP:n=171)至少接受了一些本研究中的药物(ITT 群体)。两组病人的平均年龄均约 53 岁。对 NRL994 和 NaP 的肠成功清洗率(NRL994 为 72.5%,NaP 为 63.9%)的 ITT 和 PP 分析表明 NRL994 和 NaP 相当(观察到的 NRL994 对 NaP 的优势为 +8.6%,n.s.)。总的说来,效力分析结果表明服用 2 升的 NRL994 在肠道清洗方面与 NaP 溶液方法相当。

[0394] 由于在口味、对个人活动的影响、食用推荐性和愿意再服同样产品等方面的改进,NRL994 的接受性参数与 NaP 相比显示出显著的优势。在 NaP 在病人对服用洗肠液得顺从度和容易程度上更受欢迎。

[0395] NRL994 处理组没有严重的负面事件发生,而 NaP 处理组出现了两例临床显著的低钾血症。与 NRL994 相比,NaP 处理组的至少一种与用药相关的负面事件发生的人数比例(11.1%)显著高于 NRL994 处理组(3.0%)。特别是,NaP 处理组出现了相当数量的血磷酸盐过多和血钾过少的病人,表明对那些因为已知对 NaP 有风险而被排除参加本研究的易感病人存在威胁。

[0396] 总的说,NRL994 与 NaP 一样有效,但与后者相比前者在病人舒适度和安全性方面

有显著优势。

[0397] 结论：

[0398] 两次三期临床试验表明NRL994与现在临床常用的基于聚乙二醇+电解质(PEG+E)或磷酸钠(NaP)的溶液效力相当。而且,NRL994比PEG+E接受性好,这是与其口味改进和需服用体积减少有关的。另外,结果表明,在风险因素增强的病人群体(在医院治疗的病人)中NRL994也和PEG+E同样安全。再者,与NaP比较表明,NRL994安全系数更高,没有临床显著的电解质变化和紊乱。总之,NRL994在提供了与NaP相当的病人顺从性同时提供了有效且安全的肠清洗过程。况且,NRL994不像NaP所要求的那样,它避免了对少年或做常规检查的健康人限制使用的要求。