



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105963701 A

(43)申请公布日 2016.09.28

---

|             |                              |                              |
|-------------|------------------------------|------------------------------|
| (21)申请号     | 201610323588.3               | <i>A61K 33/14</i> (2006.01)  |
| (22)申请日     | 2011.12.13                   | <i>A61K 47/10</i> (2006.01)  |
| (30)优先权数据   |                              | <i>A61K 47/34</i> (2006.01)  |
|             | 61/462,094 2011.01.28 US     | <i>A61P 1/00</i> (2006.01)   |
|             |                              | <i>A61P 1/10</i> (2006.01)   |
| (62)分案原申请数据 |                              | <i>A61P 3/12</i> (2006.01)   |
|             | 201180068512.6 2011.12.13    | <i>A61K 31/194</i> (2006.01) |
| (71)申请人     | 布伦特里实验室有限公司                  | <i>A61K 33/00</i> (2006.01)  |
| 地址          | 美国马萨诸塞州                      |                              |
| (72)发明人     | 威廉·A·沙沃                      |                              |
| (74)专利代理机构  | 北京英赛嘉华知识产权代理<br>有限责任公司 11204 |                              |
| 代理人         | 王达佐 何可                       |                              |
| (51)Int.Cl. |                              |                              |
|             | <i>A61K 45/06</i> (2006.01)  |                              |
|             | <i>A61K 9/00</i> (2006.01)   |                              |

---

权利要求书2页 说明书18页

### (54)发明名称

用于肠道清洁的方法、组合物以及包装

### (57)摘要

本发明提供使用低氯化物电解质补充碱溶液的高适口结肠清洁制剂。当与聚乙二醇以及所选的糖醇一起配制时,该制剂提供了优异适口性且没有不期望的相伴副作用或清洁效能降低的优点。

1. 包含低氯化物组分的干组分,其中当在水性稀释液中重组时,所述干组分产生包含1.5-20mEq的氯离子每升水性稀释液的电解质补充结肠清洁溶液。
2. 如权利要求1所述的干组分,还包含聚乙二醇。
3. 如权利要求1所述的干组分,还包含糖醇。
4. 包含聚乙二醇和糖醇的干组分,其中当在水性稀释液中重组时,所述干组分产生电解质补充结肠清洁溶液,其中所述聚乙二醇和所述糖醇以足以显示双重渗透活性的量存在。
5. 如权利要求4所述的干组分,还包含低氯化物组分,使得所述电解质补充结肠清洁溶液包含1.5-20mEq的氯离子每升稀释液。
6. 如权利要求1或5所述的干组分,其中所述结肠清洁溶液包含小于17mEq的氯离子每升水性稀释液。
7. 如权利要求2或4所述的干组分,其中所述聚乙二醇的分子量为约2000-8000道尔顿。
8. 如权利要求2或4所述的干组分,其中所述聚乙二醇是PEG-3350。
9. 如权利要求2或4所述的干组分,其中所述聚乙二醇以约50-140.0克每升水性稀释液存在。
10. 如权利要求3或4所述的干组分,其中所述糖醇选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物。
11. 如权利要求3或4所述的干组分,其中所述糖醇是木糖醇。
12. 如权利要求3或4所述的干组分,其中所述干组分包含约4.0-50g木糖醇每升水性稀释液。
13. 如权利要求4所述的干组分,其中所述聚乙二醇和所述糖醇的组合占所述组分的至少约90重量%。
14. 如权利要求4所述的干组分,其中所述聚乙二醇与所述糖醇的克数比为约2:1-60:1、1.2:1-3.75:1,或25:1至75:1。
15. 如权利要求1或4所述的干组分,包含氯化钠。
16. 如权利要求15所述的干组分,其中所述干组分包含0.1-1.0克氯化钠每升水性稀释液。
17. 如权利要求1或4所述的干组分,还包含一种或多种选自碳酸氢钾、碳酸氢钠的不含氯化物的盐,以及柠檬酸。
18. 如权利要求17所述的干组分,其中所述柠檬酸是无水柠檬酸。
19. 如权利要求17所述的干组分,其中所述干组分包含约1.0-4.0克柠檬酸每升水性稀释液。
20. 如权利要求17所述的干组分,其中所述干组分包含约0.15-1.5克碳酸氢钾每升水性稀释液。
21. 如权利要求17所述的干组分,其中所述干组分包含约1.0-3.5克碳酸氢钠每升水性稀释液。
22. 如权利要求17所述的干组分,其中所述干组分包含有效产生柠檬酸三钠的量的碳酸氢钠和柠檬酸。
23. 如权利要求1或4所述的干组分,其中所述组分不含有通便量的硫酸盐或磷酸盐。

24. 电解质补充结肠清洁溶液,其包含1.5-20mEq的氯离子每升水性稀释液,以及足以显示双重渗透活性的量的聚乙二醇和糖醇。

25. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,其中所述结肠清洁溶液具有约0.1%至0.3%的感知咸度当量。

26. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,其中所述结肠清洁溶液具有约275mOsm/kg至500mOsm/kg的重量克分子渗透浓度。

27. 如权利要求26所述的结肠清洁溶液,其中所述的重量克分子渗透浓度为计算得到的重量克分子渗透浓度。

28. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,包含约10-60mEq的Na<sup>+</sup>离子。

29. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,包含约1.5-15mEq的K<sup>+</sup>离子。

30. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,其中所述溶液基本不含硫酸根离子。

31. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,其中所述溶液基本不含磷酸根离子。

32. 如权利要求24所述的结肠清洁溶液,其中所述溶液基本不含镁离子。

33. 用于在为结肠镜检查或医学、手术或放射学程序做准备时清洁患者结肠的方法,其包括给予所述患者有效量的权利要求24所述的结肠清洁溶液,从而清洁所述患者的结肠。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述溶液以分次剂量形式给予。

35. 如权利要求34所述的方法,其中在所述结肠镜检查或程序之前的晚上给予第一剂量的溶液,并且其中在所述结肠镜检查或程序之前的晚上或在所述结肠镜检查或程序的早晨给予第二剂量的溶液。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述第一剂量包含一升剂量的溶液。

37. 如权利要求35所述的方法,其中所述第二剂量包含一升剂量的溶液。

38. 如权利要求34所述的方法,其中在服用所述溶液之后,所述患者经历小于7、6、5、4、3或2ppm的呼气甲烷水平,如用Quintron Breathalyzer测定的。

39. 制备结肠清洁溶液的方法,其包括在水性稀释液中重组权利要求1至23中任一项权利要求所述的干组分。

40. 如权利要求39所述的方法,其中将柠檬酸单独加入至所述溶液中以引起泡腾。

41. 包含权利要求1至23中任一项权利要求所述的干组分的试剂盒。

42. 如权利要求41所述的试剂盒,其中所述试剂盒包含一个或多个药囊。

43. 如权利要求41所述的试剂盒,其中所述碳酸氢盐与所述柠檬酸分别隔开。

44. 如权利要求41所述的试剂盒,其中所述柠檬酸以片剂形式存在。

45. 如权利要求41所述的试剂盒,还包括足以容纳体积为至少约1升的水溶液的容器。

## 用于肠道清洁的方法、组合物以及包装

### [0001] 发明背景

#### 发明领域

[0002] 本发明涉及在结肠镜检查之前或在为其它医学、放射学和/或手术程序做准备时用于结肠排泄和清洁的改进的方法、组合物、包装和试剂盒。

#### [0003] 引言

[0004] 由于结肠镜检查广泛用于早期检测现有癌症以及去除由结肠镜筛查的癌变前结肠息肉,所以自二十世纪八十年代中期以来结肠癌造成的死亡已下降。因此,美国癌症协会推荐所有年龄超过50岁的人每10年进行一次结肠镜筛查。迄今为止,预计四千二百万美国人仍没有进行这种推荐的结肠筛查检查。患者不将这种非常重要的检查排入日程的一个原因是不愿意进行检查之前所要求的彻底的肠道清洁。大量的轶事是关于在检查前患者被要求饮用的市售结肠清洁溶液的咸而不适宜的味道,并且这些产品的适口性是患者不将这种可能挽救生命的检查排入日程的主要原因。

[0005] 在大部分涉及结肠的医学或手术程序中,清洁由于各种原因而成为重要的先决条件:即,在结肠镜检查中,对于彻底而准确的检查而言清洁是必不可少的,这是因为残留的粪便或颗粒物质能易于遮蔽或隐藏息肉或扁平的肿瘤;并且在结直肠外科手术中,清洁对于方便无菌操作而言是非常重要的。理想的肠道清洁剂将是有效的、确保结肠粘膜的完整而准确的可视化、对所有患者群体是安全的(包括患有糖尿病或肾功能受损的那些患者)、为患者可接受的,并且价格合理。较好味道的溶液将是更优选的。

#### [0006] 相关技术描述

[0007] 过去,已使用许多不同的方法以在医学或手术程序之前清洁肠道,包括使用各种泻药、灌洗剂、栓剂和/或延时的饮食控制。过去给予大量的0.9%盐溶液或者不良吸收的糖类如甘露醇或山梨醇,但是由于摄取这些类配制剂而产生的液体和电解质的明显吸收或损失有时在年老虚弱的患者或有心肺问题的患者中导致严重的并发症。随着其中没有液体或电解质的净吸收或分泌的渗透平衡性大体积溶液的出现,1980年Davis和Fordtran开启了结肠清洁的现代使其(Davis GL, Gastroenterology:78:991-995, 1980)。

[0008] 基于结肠清洁溶液的渗透平衡或渗透压可将其进行对比。重量克分子渗透浓度是溶解在液体中的颗粒数的量度,并以mOsm/kg形式测定。重量克分子渗透浓度可使用标准实验室技术、例如冰点降低直接测量或者由存在于溶液中的各离解离子的知识而计算得到。人血清或血浆的渗透活性以mOsm/升测定,并称为同渗容摩。正常的人血清同渗容摩约为285-295mOsm/L。渗透压是指由在半渗透膜任一侧上的不同重量克分子渗透浓度的溶液所产生的渗透压力。基于渗透压,结肠清洁溶液可分为等渗的、高渗的或低渗的。等渗溶液具有在半透膜任一侧的均衡的不可渗透分子,因而处于与肠脉管系统的平衡,并不会导致身体的液体或电解质的任何净吸收或损失。高渗溶液含有比周围液体更高浓度的不可渗透溶质,并有可能吸收液体进入肠,即,有可能使患者脱水并浓缩血清电解质的过程。低渗溶液含有比周围液体更低浓度的不可渗透溶质,并可导致从肠内过度吸收游离水且不期望地稀

释血清电解质。各个常见种类的结肠清洁溶液具有优点和缺点,但是现有技术中所描述的数量众多的变化证明了还有待产生有效、安全并能被大多数患者良好耐受的理想制剂。

[0009] 如Davis和Fordtran最初描述的等渗或平衡的结肠灌洗溶液含有电解质与水溶性、不良吸收的溶质的组合,所述溶质通常为聚乙二醇(“PEG”),其与肠道脉管系统内的正常血清浓度的电解质渗透平衡。PEG是环氧乙烷的复合的、不能吸收的惰性聚合物,其通过渗透作用吸引并保持肠腔内与灌洗溶液一起摄入的水而发挥作用。这些溶液中所含的PEG的量通常随电解质而调节,使得最终溶液的重量克分子渗透浓度接近正常的人血清的重量克分子渗透浓度,或使其为约285-295mOsm/L。标准的含有PEG的制剂包括基于Davis和Fordtran最初提出的配方并由马塞诸塞州布伦特里的布伦特里实验室商业化的制剂**GoLYTELY®**,以及基于Fordtran的专利(WO/1987/000754)的较新的布伦特里制剂**NuLYTELY®**,其省略了制剂中的硫酸钠并增加了PEG在最终溶液中的量以维持等渗性。其它已知的带有PEG的制剂包括Alaven Pharmaceutical, LLC(Marietta, Georgia)提供的商标为**TriLyte®**的制剂以及Schwarz Pharma AG(Monheim, Germany)提供的商标为CoLyte™的制剂。

[0010] 通过服用大量的这些溶液实现结肠清洁,但是由于这些溶液是等渗的,因而它们不会导致肠腔内的任何水的净增加或损失。因此,当服用这些溶液时,患者不会经受脱水或较多的液体或电解质的转移,并且甚至当它们用于有心肺、肾脏或液体体积问题的患者时,它们已被证明是安全的。但是,患者发现服用这些等渗溶液是难以完成的。由电解质(为这些制剂的一部分)导致的咸而苦的味道造成当患者服用这类溶液时其经常经受恶心、呕吐和胃气胀,甚至当没有发生这些副作用时,患者经常抱怨服用这样的溶液是极其令人不愉快的。

[0011] 在克服这些困难的一种尝试中,布伦特里实验室推出了**HalfLYTELY®**,其基于Dennett等人的美国专利No. 7,291,324,其中在患者服用灌洗溶液之前的几小时给予比沙可啶缓释片(**Dulcolax®**)。Dennett等人宣称必须服用的溶液的体积可由四升降低至两升并且仍产生充分的清洁。

[0012] 在Borody的美国专利No. 5,274,001中描述的不同的等渗制剂除了PEG和硫酸钠以外还包含作为渗透活性溶质的抗坏血酸/或抗坏血酸盐。Brody等人报道该制剂中的抗坏血酸用作额外的渗透剂,其允许将必须服用的液体的量降低至三升。该制剂已以商标名GlycoPrep C™(Pharmatel LLC, Sydney, Australia)在澳大利亚销售多年。

[0013] 高渗结肠清洁制剂含有高浓度的渗透活性溶质,当被服用时,其从患者的循环中吸收并保留大量的水以进入肠道腔,其然后使结肠膨胀,刺激蠕动并排泄结肠的内容物。然而,等渗制剂包含的作为它们配方一部分的所需液体的体积需要二至四升来进行该过程,高渗溶液从患者吸收大部分所需液体。因此,这样的制剂有可能造成突然的液体和电解质的转移,脱水以及血清中电解质的浓缩,如果服用配制剂而没有摄取足够多的补充水,其可在某些患者中导致永久的肾损伤或者甚至死亡。

[0014] 结肠清洁的早期高渗方法涉及摄取含有高渗浓度的不良吸收但可能发酵的6-碳糖醇如甘露醇或山梨醇的溶液。由于在息肉切除术期间使用电烙术点燃由细菌丛发酵这些物质所形成的氢气和甲烷气而导致的结肠爆炸和死亡的报告(Bigard MA等人,

Gastroenterology 77:1307-1310,1979),导致一般舆论认为在结肠灌洗溶液中不应该使用单糖或复糖。

[0015] 最广泛使用的高渗结肠清洁剂含有液体或片剂形式的浓磷酸盐水溶液(NaP),因而使与大体积PEG溶液相关的问题/抱怨最小化。C.B.Fleet Company(Lynchburg,VA)制造并销售了Fleet **Phospho-soda®**,其由480gms/L磷酸二氢钠和180gms/L磷酸氢钠组成。报道了该制剂的随机对照实验以证明当与大体积含有PEG的溶液相比时溶液的等效力和优异耐受性(Barkun A.,Can.J.Gastroenterol.20(11):699-710,2006)。然而,该制剂具有极咸且令人不愉快的味道。此外,这种类型的制剂中高浓度的磷酸盐引起液体和电解质由患者的循环大量流入肠腔,导致脱水、代谢紊乱、肾损伤以及甚至一些报道死亡的问题,其促使FDA发出了关于Fleet Phospho-soda的安全警告。C.B.Fleet Company随后从市场上召回了该产品。Salix Pharmaceuticals,LLC(Morrisville,North Carolina)继续销售以带有黑框警告的**Osmoprep®**形式商品化的磷酸钠片剂。**Visicol®**是由InKine Pharmaceutical Company(现已与Salix Pharmaceuticals,LLC合并)销售的另一种NaP的片剂配制剂。

[0016] Cleveland的美国专利No.6,946,149描述了一种较小体积的高渗溶液,其通过包含硫酸盐混合物(硫酸钠、硫酸钾和硫酸镁)而代替制剂中的磷酸盐,从而避免了现有制剂中高磷酸钠的副作用。在稍后的专利申请US 2009/0258090中,Cleveland还将来自包括糖精和/或三氯蔗糖的一组氯化蔗糖异构体的0.01重量%至0.1重量%的人造甜味剂加入至这种硫酸盐和PEG混合物中,由此将溶液的感知咸度降低至等价于水中的约0.2%至2.6%氯化钠。布伦特里实验室最近将该制剂以**Suprep®**形式商品化,并且该产品仅在最近于2010年8月获得了FDA的批准。当使用结肠清洁的**Suprep®**方法时,患者需要服用共3升液体(分次剂量形式的1升的**Suprep®**,即,每次500ml剂量的**Suprep®**,然后是1升的水)。当与**Movieprep®**或等渗的含有PEG的灌洗溶液相比时,清洗和完成结果是相同的,但在**Suprep®**组中呕吐稍微更普遍(DiPalma JA,Rodriguez R,McGown J和Cleveland M.,American Journal Gastroenterology,104:2275-2284,2010)。

[0017] Barras的美国专利No.7,169,381描述了一种2升高渗组合物,其含有抗坏血酸或抗坏血酸盐、碱金属硫酸盐以及除PEG之外的某些电解质。Barras报道该制剂等效于先前的3或4升的组合物而不需要前述剂量的比沙可啶(**Dulcolax®**)。该组合物已由Salix Pharmaceutical,LLC以**Movieprep®**形式商品化并销售。然而,**Movieprep®**中的硫酸盐和抗坏血酸组分仍使该溶液具有令许多患者不愉快的咸柠檬味道,并且还注意到该配制剂导致的恶心和呕吐(见上述DiPalma文献)。

[0018] 日本专利2721929已描述了一种不同类型的结肠清洁溶液。该制剂含有浓度为5.0-35.0克/升的最低限度发酵的糖醇(木糖醇和/或赤藓糖醇)以及相应量的钠和钾电解质以维持等渗性。将这些糖醇特别用于该组合物中以避免在结肠清洁溶液中使用PEG。所要求的较低浓度的木糖醇和/或赤藓糖醇则需要同时增加硫酸钠和/或额外的电解质以维持等渗性,以增加咸味并降低最终溶液的适口性为代价。

[0019] 由于现有技术中的这些众多持续的问题,越来越多的医师正在使用非FDA认可的低渗混合物,其为专利PEG 3350产品**Miralax®**(布伦特里实验室)与作为电解质源的2升

体积的 Gatorade®或其它运动饮料/补水溶液(PEG-ELS)混合。相信该结肠清洁溶液具有较好的味道(因为它含有糖和少量盐)、便宜,并且患者能由所有非处方产品制备得到。然而,大部分运动饮料/电解质溶液含有高达6%的碳水化合物,包含高果糖玉米糖浆,其被认为引起多种健康问题,在糖尿病患者中尤其如此,并且具有结肠中细菌丛发酵而产生有可能爆炸的氢气和甲烷气的风险。此外,相对低浓度的电解质和这些低渗配方的稀释特性可能造成过度吸收游离水并导致显著的液体过剩、血液稀释以及严重的电解质失衡,包括低血清钠水平(低血压),其可引起脑肿胀、紊乱、痉挛以及少见的死亡。尽管存在这些问题,但非FDA认可的PEG-ELS的使用持续增长。

[0020] 因此,本领域仍存在对具有如下优点的结肠清洁制剂的需求:

[0021] 1)改善在结肠镜检查、手术或放射学检查之前的肠道清洁质量;

[0022] 2)提供改良的味道以鼓励患者服用所规定的全部配制剂;

[0023] 3)患者容易且方便制备;

[0024] 4)避免由溶液的细菌发酵产生可能爆炸的气体的风险;

[0025] 5)不会在糖尿病患者中影响胰岛素水平或升高血糖水平;以及

[0026] 6)安全。

[0027] 发明概述

[0028] 本发明通过提供结肠清洁制剂克服了现有溶液的缺点,所述结肠清洁制剂不仅有较好的味道,并且还在电解质组合物中更平衡,对于患有糖尿病或其它严重医学疾病状态的患者是安全的,并且便于制备。通过加入碳酸氢钾代替氯化钾,并将有机酸如柠檬酸与碳酸氢钠结合以产生柠檬酸三钠作为供替换的电解质补充剂,本发明产生更适口的电解质溶液,其具有有利降低的氯化物浓度,当与合适浓度的合适的糖醇如木糖醇(或可供选择或另外的赤藓糖醇、核糖醇或阿拉伯糖醇)以及聚乙二醇结合时,其提供具有改良的味道和气味的结肠清洁溶液,在某些实施方案中,其味道强度接近天然水的味道强度。这种非常适口的泡腾等渗溶液可被服用而没有另外的调味剂,或者较高浓度的糖醇可用于产生具有令人愉快的、几乎像可乐味道的轻微高渗制剂,其作为与PEG和糖醇一起甚至更有效地发挥泻药的作用,用作双重渗透剂。

[0029] 本发明包括用于配制适口性显著改善的口服结肠清洁剂所用的电解质补充溶液的成分。通过控制溶液的氯化物含量并同时提供足以维持适当的电解质平衡的电解质,本发明提供有利特性,即,促进患者依从于服用足够量的清洁剂以产生要求肠道清洁的结肠镜检查或其它医学程序的充分肠道清洁,而不会遭受与在服用制剂的患者中不能充分维持电解质平衡的这类制剂相关的缺点。因此,该电解质补充溶液被定义为下述溶液,即,其含有足够量的所选血清电解质,例如,钠离子、钾离子和氯化物离子,以防止服用该溶液的患者中液体平衡或血清电解质的不可接受的变化。

[0030] 本领域的技术人员还将认识到,除了电解质补充溶液,该口服结肠清洁剂通常还将包含聚乙二醇作为合适的试剂以提供所需的肠道内制剂的渗透压。此外,如上面所提到的,糖醇可以与聚乙二醇结合以增强溶液的通便作用。在可选择的实施方案中,糖醇以较低的量存在,其尽管不会显著影响溶液的通便作用,不过却促成了抵消本领域中使用的其它制剂所报道的不期望的咸味的额外优点。

[0031] 因此,在一个实施中,本发明包括用于显著改善口服结肠清洁剂的适口性以及用

于向患者提供所需电解质补充溶液的成分,所述成分包含低氯化物电解质组分,当在用于口服给药的药物可接受的水性稀释液中重组时,所述组分产生每升溶液含有不超过约17mEq的氯化物离子的电解质补充碱溶液。通常,氯化物浓度由适当限量度的药物可接受的氯化物盐提供。此外,溶液可包含一种或多种选自碳酸氢钾、碳酸氢钠及其混合物的不含氯化物的盐,以及一定量的柠檬酸,当所述盐和所述柠檬酸溶解在水溶液中时该柠檬酸能有效产生柠檬酸三钠。在更优选的实施方案中,柠檬酸是无水柠檬酸。在甚至更优选的实施方案中,当所述混合物溶解于一升溶液中时,该混合物将具有约0.1%至0.3%的感知咸度当量,其中所述感知咸度当量定义为等价于水中氯化钠百分数的咸度。因此,0.3%的感知咸度当量等于0.3%氯化钠水溶液的咸度。通常,该组合物还将含有分子量为约2000-8000道尔顿的PEG与选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇的混合物。在更优选的实施方案中,PEG与糖醇的组合将占制剂干成分的至少90重量%。

[0032] 在进一步优选的实施方案中,本发明以干组分形式提供。该实施方案通常包含如本文中所描述的溶液的电解质源、碳酸氢盐反应物、柠檬酸、作为高分子量试剂以维持所需渗透压的PEG,以及糖醇,其能有利地用来降低溶液的感知咸度,并且在另一个实施方案中增强PEG用作结肠泻药的有效性。在一个特别优选的实施方案中,干组分将包含约0.15克至1.5克的碳酸氢钾、1.0克至3.5克的碳酸氢钠、1.0克至4.0克柠檬酸、0.1克至1.0克氯化钠、50克至140克聚乙二醇以及1克至50克糖醇。尽管实例中使用木糖醇,但在其它实施方案中,糖醇可选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物。以每升要配制的溶液提供这些量,并且本领域技术人员容易认识到所述量可根据将要制备的溶液的特定体积成比例地调整并仍落入权利要求的范围内。在进一步优选的实施方案中,所述组合物包含约1克至约4克每升的糖醇。在糖醇用于增强PEG效力的实施方案中,糖醇的浓度或量可为约4克至约50克每升。通常,优选的是,聚乙二醇的平均分子量为约2000-8000道尔顿,更优选为约3000-4000道尔顿,最优选为约3350道尔顿。在任何情况下,还优选的是,当干组合物配制在一升水溶液中时,所述溶液将具有约275-500mOsm/公斤的重量克分子渗透浓度。此外,可调节聚乙二醇与糖醇的比例以获得理想的平衡。例如,在一个优选的实施方案中,每单位体积溶液中聚乙二醇与糖醇的比例将为约2:1至约60:1,更优选约1.20:1至3.75:1,或者约25:1至75:1。

[0033] 本发明还包括溶液形式。因此,还提供了用于显著改善口服结肠清洁剂的适口性和用于向患者提供所需电解质补充溶液的成分,所述成分包含用于结肠清洁的药物可接受的水性口服制剂的低氯化物电解质补充水溶液,每升溶液含有不超过约17mEq的氯化物离子。优选地,所述溶液将具有如前所述的约0.1%至0.3%的感知咸度当量。电解质补充水溶液通常将还包含一种或多种选自碳酸氢钾、碳酸氢钠及其混合物的不含氯的碳酸氢盐,以及柠檬酸。在这类溶液中,通过该溶液中的柠檬酸与碳酸氢盐反应而生成柠檬酸三钠。甚至更优选地,这类溶液每一升单位体积将包含约1.5-20mEq的 $\text{Cl}^-$ 离子(最优选小于约20mEq)、约10-60mEq的 $\text{Na}^+$ 离子、约1.5-15mEq的 $\text{K}^+$ 离子、约10-60mEq的 $\text{HCO}_3^-$ 离子,以及导致形成柠檬酸三钠的足够量的柠檬酸。甚至更优选的组合物每升溶液将含有约35-55mEq的 $\text{Na}^+$ 离子、约15-20mEq的 $\text{Cl}^-$ 离子、约5-10mEq的 $\text{K}^+$ 离子以及约10-20mEq的 $\text{HCO}_3^-$ 离子。尽管可以使用许多药物可接受的离子供体以获得所需的离子浓度,但碳酸氢盐和/或氯化物的钠和/或钾盐是优选的。此外,溶液的优选重量克分子渗透浓度为约275-500mOsm/kg。通常,溶液还将配制

为含有约50-140克每升的分子量为约2000-8000道尔顿的聚乙二醇以及约1-50克每升的选自赤藓糖醇、木糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇。特别优选的溶液将含有约1克每升的NaCl,约0.5至0.75克每升的KHC0<sub>3</sub>,约1.5至2.5克每升的NaHC0<sub>3</sub>,以及约1.5至2.5克每升的柠檬酸。这类溶液通常还将包含分子量为约3000-4000道尔顿的聚乙二醇以及作为糖醇的木糖醇。在这种制剂的一个可选择的方案中,这类溶液将含有约110-120克每升的分子量为约3000-4000道尔顿的聚乙二醇以及约1-3克每升的木糖醇。或者,该溶液可含有约60-75克每升的分子量为约3000-4000道尔顿的聚乙二醇以及约20-40克每升的木糖醇。

[0034] 可将本发明的每一制剂配制为基本不含硫酸根离子,基本不含磷酸根离子,基本不含镁离子,或基本不含上述的所有离子。理想地,这类组合物将不依赖于这类离子的存在来实现或增强制剂的排泄作用,因而要理解的是,为了本文中所述的目的,基本不含这类离子,尽管在某些制剂中少量含有这类离子的盐可作为惰性成分(例如,作为粘结剂)而存在。

[0035] 本发明还包括制备用于结肠清洁的水溶液的方法,其包括每升单位水性溶剂溶解约0.15克至1.5克碳酸氢钾、约1.0克至4克柠檬酸、约1.0克至3.5克碳酸氢钠、约0.1克至1.0克氯化钠、约50.0克至140.0克的分子量为约2000-8000的聚乙二醇以及约1.0克至50.0克木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇或其混合物。本领域技术人员将认识到水性溶剂是基于水的,尽管它还可以含有其它成分,如调味剂等。因此,除了纯净水,可以使用本领域已知的适于重组口服给药所用的溶液的任何数量的水溶液。

[0036] 在其它实施方案中,提供了制备用于结肠清洁的水溶液的便利方法,其包括将每升单位体积的水性稀释液的含有约1.0克至4.0克柠檬酸、约0.15克至1.5克碳酸氢钾、约1.0克至3.5克碳酸氢钠、约0.1克至1.0克氯化钠、约50克至140.0克的分子量为约2000-8000的聚乙二醇以及约1.0克至50.0克木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇或其混合物的干组合物进行混合,并将所述组分基本溶解于所述稀释液中。

[0037] 甚至更优选地,在摄入溶液之前的足够短的时段内将柠檬酸、碳酸氢钾和/或碳酸氢钠组分中的一种或多种加入水性稀释液中,使得所摄入的溶液在即将摄入前保持泡腾度。

[0038] 用于例如在结肠镜检查或医学、手术或放射学程序的准备中清洁患者肠道的优选方法包括向患者给予本发明的溶液。在另外的优选实施方案中,可在计划程序前约一天给予有效量的刺激性缓泻药,例如比沙可啶或其它合适的缓泻药以产生肠道运动。然后,在第一次给药后、优选肠道运动之后约4-6小时,给予第一升的本发明组合物。在给予所述第一升之后的早晨,给予第二升的本发明组合物。在甚至更优选的实施方案中,以每15分钟250毫升的速率服用所述溶液直至服用了一升体积。当然,本领域技术人员将认识到,给药不需要也通常不是由第二个人进行,而可以由制剂接受者进行,即自行给药。优选地,通常应该在预定的医学程序之前至少3小时完成第二升溶液的服用。在可选择的实施方案中,在预定的程序之前的晚上给予所述刺激性缓泻药,并且在随后的早晨且在计划发生该程序前的至少6小时,以每15分钟250毫升的速率给予2升组合物,直至基本清洁患者结肠的足够量的全部两升体积被患者喝光。

[0039] 本发明还包括用于本发明给药的试剂盒。例如,在示例性实施方案中,试剂盒可包括第一容器,其足以容纳至少一升体积的溶液,聚乙二醇、氯化钠和所选糖醇的第一混合物,以及碳酸氢钾、碳酸氢钠和柠檬酸的第二混合物。在甚至更优选的实施方案中,所述柠

檬酸以无水形式存在。或者,在一个实施方案中,聚乙二醇、氯化钠和糖醇以药囊或小包的形式存在,并且碳酸氢钾、碳酸氢钠和无水柠檬酸的混合物以片剂的形式提供。在可选择的实施方案中,所述试剂盒可包括一个或多个药囊,其中组合物的碳酸氢钠和碳酸氢钾部分不与无水柠檬酸存在于同一个药囊中。在另一个优选实施方案中,本发明的所有组分被密封在单个、气密且不受潮的药囊中。这些各种实施方案用于在碳酸氢盐的存在下使无水柠檬酸的稳定性最大化。

[0040] 本申请涉及以下内容:

[0041] (1)用于显著改善口服结肠清洁剂的适口性并用于向患者提供所需电解质补充溶液的成分,所述成分包含:低氯化物电解质组分,当在用于口服给药的药物可接受的水性稀释液中重组时,所述组分产生每升溶液含有不超过约17mEq氯化物离子的电解质补充碱溶液。

[0042] (2)如(1)所述的组分,其包含一种或多种选自碳酸氢钾、碳酸氢钠及其混合物的不含氯的盐,以及一定量的柠檬酸,当所述盐和所述柠檬酸溶解于水溶液中时,所述量有效产生柠檬酸三钠。

[0043] (3)如(2)所述的组合物,其中所述柠檬酸是无水柠檬酸。

[0044] (4)如(2)所述的组合物,其还包含分子量为约2000-8000道尔顿的聚乙二醇与选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇的混合物。

[0045] (5)如(4)所述的组合物,其中所述聚乙二醇与所述糖醇的组合占所述组合物的至少约90重量%。

[0046] (6)用于结肠清洁的药物可接受的低氯化物口服制剂的干组分,当在一升水性稀释液中重组时,所述干组分包含:

[0047] a)约0.15-1.5克碳酸氢钾;

[0048] b)约1.0-3.5克碳酸氢钠;

[0049] c)约1.0-4.0克柠檬酸;

[0050] d)约0.1-1.0克氯化钠;

[0051] e)约50-140.0克聚乙二醇;以及

[0052] f)约1.0-50.0克选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇。

[0053] (7)如(6)所述的组分,其中当所述混合物溶解在一升的水性稀释液中时,所述组分产生感知咸度当量为约0.1%至0.3%的电解质补充碱溶液。

[0054] (8)如(6)所述的组分,其中所述碳酸氢钠和所述柠檬酸以有效产生柠檬酸三钠的量存在。

[0055] (9)如(4)、(5)、(6)、(7)或(8)中任一项所述的组分,其包含约1.0-4.0克所述糖醇。

[0056] (10)如(4)、(5)、(6)、(7)或(8)中任一项所述的组分,其包含约4.0-50.00克所述糖醇。

[0057] (11)如(4)、(5)、(6)、(7)或(8)中任一项所述的组分,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约2000-8000道尔顿。

[0058] (12)如(11)所述的组分,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约3350道尔顿。

[0059] (13)如(1)-(8)中任一项所述的组分,其中当溶解于水性稀释液中时,所述组分产

生重量克分子渗透浓度为约275mOsm/kg至500mOsm/kg的溶液。

[0060] (14)如(13)所述的组合物,其中所述聚乙二醇与所述糖醇的克数比为约2:1-60:1。

[0061] (15)如(13)所述的组合物,其中所述聚乙二醇与所述糖醇的克数比为约1.2:1-3.75:1。

[0062] (16)如(13)所述的组合物,其中所述聚乙二醇与所述糖醇的克数比为约25:1-75:1。

[0063] (17)用于显著改善口服结肠清洁剂的适口性并用于向患者提供所需电解质补充溶液的成分,所述成分包含:用于结肠清洁的药物可接受的水性口服制剂的低氯化物电解质补充碱性水溶液,其每升溶液含有不超过约17mEq氯化物离子。

[0064] (18)如(17)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液具有约0.1%-0.3%的感知咸度当量。

[0065] (19)如(17)所述的电解质补充碱性水溶液,其还包含:

[0066] 一种或多种选自碳酸氢钾、碳酸氢钠及其混合物的不含氯的碳酸氢盐;

[0067] 柠檬酸;并且

[0068] 其中通过所述溶液中的所述柠檬酸与所述碳酸氢盐的反应产生柠檬酸三钠。

[0069] (20)用于结肠灌洗的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液每升单位体积包含:

[0070] 约1.5-20mEq的 $\text{Cl}^-$ 离子;

[0071] 约10-60mEq的 $\text{Na}^+$ 离子;

[0072] 约1.5-15mEq的 $\text{K}^+$ 离子;

[0073] 约10-60mEq的 $\text{HCO}_3^-$ 离子;以及

[0074] 导致形成柠檬酸三钠的足够量的柠檬酸。

[0075] (21)如(17)-(20)中任一项所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液还包含约50-140克每升的分子量为约2000-8000道尔顿的聚乙二醇以及约1-50克每升的选自赤藓糖醇、木糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇。

[0076] (22)如(21)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液包含约1克每升的 $\text{NaCl}$ ,约0.5-0.75克每升的 $\text{KHCO}_3$ ,约1.5-2.5克每升的 $\text{NaHCO}_3$ ,以及约1.5-2.5克每升的柠檬酸。

[0077] (23)如(21)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液包含约35-55mEq的 $\text{Na}^+$ 离子、约15-20mEq的 $\text{Cl}^-$ 离子、约5-10mEq的 $\text{K}^+$ 离子,以及约10-20mEq的 $\text{HCO}_3^-$ 离子。

[0078] (24)如(17)-(20)中任一项所述的溶液,其还包含约110-120克每升的分子量为约3000-4000道尔顿的聚乙二醇以及约1-3克每升的木糖醇。

[0079] (25)如(17)-(20)中任一项所述的溶液,其还包含约60-75克每升的分子量为约3000-4000道尔顿的聚乙二醇以及约20-40克每升的木糖醇。

[0080] (26)如(20)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液基本不含硫酸根离子。

[0081] (27)如(20)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液基本不含磷酸根离子。

[0082] (28)如(20)所述的电解质补充碱性水溶液,其中所述溶液基本不含镁离子。

[0083] (29)用于在为结肠镜检查或医学、手术或放射学程序做准备时清洁患者肠道的方法,其包括以下步骤:

[0084] a.给予有效量的(21)所述的组合物;以及

- [0085] b.使所述组合物产生结肠内容物的排泄。
- [0086] (30)制备用于结肠清洁的水溶液的方法,其包括:
- [0087] 在用于口服给药的药物可接受的水性稀释液的每升单位中溶解
- [0088] 约0.15-1.5克碳酸氢钾;
- [0089] 约1.0-4.0克柠檬酸;
- [0090] 约1.0-3.5克碳酸氢钠;
- [0091] 约0.1-1.0克氯化钠;
- [0092] 约50.0-140.0克分子量为约2000-8000道尔顿的聚乙二醇;以及
- [0093] 约1.0-50.0克选自赤藓糖醇、木糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇。
- [0094] (31)制备用于结肠清洁的水溶液的方法,其包括每升单位体积的水性稀释液混合:
- [0095] a.含有约1.0-4.0克柠檬酸、约0.15-1.5克碳酸氢钾以及约1.0-3.5克碳酸氢钠的干组合物;
- [0096] b.约0.1-1.0克氯化钠;
- [0097] c.约50.0-140.0克分子量为约2000-8000道尔顿的聚乙二醇;以及
- [0098] d.约1.0-50.0克选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇;
- [0099] 以及使所述组分基本溶解于所述稀释液中。
- [0100] (32)如(30)或(31)所述的方法,其中在摄取所述液体之前的足够短的时段内将所述干组合物加入所述水性稀释液中,使得要被摄取的液体在即将摄取前保持泡腾度。
- [0101] (33)用于在为结肠镜检查或医学、手术或放射学程序做准备时清洁患者肠道的方法,其包括向患者给予(32)所述的溶液的步骤。
- [0102] (34)在为结肠镜检查或医学、手术或放射学程序做准备时清洁患者肠道的方法,其包括以下步骤:
- [0103] a.在计划的程序前一天向患者口服给予有效量的刺激性缓泻药以产生第一次肠道运动;
- [0104] b.所述第一次给药后约4-6小时之后,向所述患者给予第一升的(21)所述的组合物;以及
- [0105] c.在接下来的早晨,向所述患者给予足够量的第二升的(21)所述的组合物以充分清洁所述患者的结肠。
- [0106] (35)如(34)所述的方法,其中以每15分钟约250ml的速率给予所述第一升的组合物,直至服用全部升,并以每15分钟约250ml的速率给予所述第二升,直至服用全部升,并且其中在所述程序前至少约3小时服用所述第二升。
- [0107] (36)在为结肠镜检查或医学、手术或放射学程序做准备时清洁患者肠道的方法,其包括以下步骤:
- [0108] a.在预定程序前一天的晚上给予有效量的刺激性缓泻药,以及
- [0109] b.在预定程序的早晨且在所述程序前至少约6小时,以每15分钟约250ml的速率给予至少约2升的(21)所述的组合物,直至服用的所述第二升的量有效地基本清洁所述患者的结肠。
- [0110] (37)用于结肠排泄的试剂盒,其包括:

[0111] 足以容纳体积为至少约1升的水溶液的第一容器；

[0112] 聚乙二醇、氯化钠以及选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇的第一混合物；以及

[0113] 碳酸氢钾、碳酸氢钠和柠檬酸的第二混合物。

[0114] (38)如(37)所述的试剂盒，其中所述聚乙二醇、氯化钠以及选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇在药囊内；并且所述碳酸氢钾、碳酸氢钠和柠檬酸的混合物为片剂形式。

[0115] (39)如(37)所述的试剂盒，其包括一个或多个药囊，其中所述碳酸氢盐与所述柠檬酸分别隔开。

[0116] (40)用于结肠排泄的试剂盒，其包括：

[0117] a. 足以容纳体积为至少1升的水溶液的第一容器；

[0118] b. 单独的包装，其包含聚乙二醇，氯化钠，和选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的糖醇，碳酸氢钾，碳酸氢钠以及柠檬酸。

[0119] 优选实施方案详述

[0120] 用于诸如结肠镜检查的日常筛查检查的程序的配制剂不仅必须是安全的，还必须是可耐受的，以确保在其它方面健康无症状的人群参与。不幸的是，尽管结肠清洁方法和制剂方面有许多选择，但大约10-15%尝试结肠镜检查的人仍由于不充分的清洁而受到连累(Bels J., J Aliment. Pharm. Ther., 25:373-384, 2007)，并且现有技术中仍然存在患者耐受性、持续安全性的关注点及副作用以及相对高的组合物成本方面的重大问题。现有技术的结肠清洁溶液的不令人愉快且咸的味道常常较差地用人造甜味剂或调味剂掩盖，其仍明显妨碍患者考虑进行结肠镜检查。改善这些溶液的味道可获得更高的患者接受度并增加在普通人群中筛查结肠癌的成功。

[0121] 在尝试克服现有技术的这些问题中，发明人已发现本发明的新组合产生了一种结肠清洁溶液，其比常用的Gatorade®/Miralax®配制剂更安全，比其它含有PEG溶液的处方更好耐受，并且具有比前述类型的溶液更好的味道。当与现有的结肠清洁溶液相比，本发明中所述组分的特定独特混合物进行结合以产生显著更少的咸味以及更低的味道强度。

[0122] 因此，本文所述的发明描述了不仅更适口的结肠灌洗溶液，而且甚至更引人注目地，其可被配制以提供具有约0.1%至0.3%氯化钠水溶液的感知咸度当量的组合物。在本发明可选择的实施方案中，较高浓度的糖醇可用作额外的渗透剂以产生甚至更有效的通便，并伴有非常少的副作用，例如其它现有溶液中提到的恶心和呕吐，并较大程度地改善味道。所述的本发明首次描述了糖醇作为双重渗透剂在高渗制剂中与PEG组合。

[0123] 本发明还包括用于混合和给予组合物的简单方法以及适于结肠镜检查或医学、手术或放射学程序的准备的试剂盒。

[0124] 在优选实施方案中，制剂包含碳酸氢钾和/或碳酸氢钠、氯化钠、PEG、柠檬酸和选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的适当糖醇以及水性溶剂的组合。优选地，将配制这些成分以产生处于微低渗至高渗范围的且仍维持给药患者的血清内的适当电解质平衡的溶液。

[0125] 本发明的组合物优选包含碳酸氢钾和/或碳酸氢钠盐，更优选包含两者的组合。当使用碳酸氢钾时，它可以以约0.15-1.50克每升或更多，或更优选约0.50-1.0克每升，最优

选约0.688克每升的量存在。当使用碳酸氢钠时,它可以以约1.0-3.5克每升,或更优选约2.0-2.5克每升,甚至更优选约2.1克每升的量存在。

[0126] 在进一步优选的实施方案中,本发明的组合物优选包含柠檬酸,优选无水形式的柠檬酸。当使用时,无水柠檬酸组分以约1.0-4.0克每升,更优选约1.5-3.0克每升的量存在。无水柠檬酸最优选以约2.0克每升的量存在。当被加入至水性介质中含有钠的制剂中时,溶液中无水柠檬酸与碳酸氢钠之间的反应产生柠檬酸三钠以及泡腾的CO<sub>2</sub>气体。已发现该泡腾有利地改善组合物的适口性,即,促进患者服用全部体积的溶液以实现最高质量的结肠清洁的特性。此外,当本文所述的本发明的干粉组合物在水中混合时所产生的柠檬酸三钠构成了额外的碳酸氢盐替代物,以有助于维持适当的电解质平衡和再水化,而不会给组合物增加过多额外的钠的味道。这是一个显著的改善,因为含有较高浓度的氯化钠、硫酸钠和碳酸氢钠形式的钠的其它现有清洁溶液具有适口性和依从性方面的重大问题。柠檬酸三钠已被世界健康组织推荐用作口服补液中的碳酸氢盐替代物,并已用于治疗患有严重腹泻和酸中毒的患者(Islam,MR.,Bulletin of the World Health Organization,64(1):145-150,1986)。使用某些现有技术清洁溶液(例如,0.9%盐水或甘露醇,以及在较小程度上,使用Movieprep®)后,已注意到血清碳酸氢盐浓度的下降。直肠排出物中碳酸氢盐的损失可能有严重的临床后果,包括降低维持适当血液pH的能力(酸中毒),并且导致恶心、呕吐、虚弱、定向障碍以及脱水。

[0127] 本发明的组合物还可包含氯化钠作为钠离子和氯化物离子的源。当以该方式使用时,氯化钠优选以约0.10-1.0克每升的量,最优选约1.0克每升的量存在。

[0128] 本发明的组合物还包含高分子量聚合物,例如市售的聚乙二醇(PEG)。当PEG用作高分子量聚合物时,最优选其平均分子量为3350道尔顿(PEG 3350)。尽管PEG 3350是优选实施方案并用于实施例中,但也可使用分子量范围为约2000至约8000道尔顿,尤其是约3000至4000道尔顿的PEG。PEG优选以每升液体约50.0-140.0克,更优选约68.0-120.0克的量存在。

[0129] 本发明的组合物还优选包含糖醇。糖醇优选以约1.0-50.0克每升,更优选约2.0-30.0克每升的量存在。木糖醇和赤藓糖醇是源自植物的天然存在的糖替代物,其不会升高血糖或胰岛素水平,被认为对糖尿病患者是安全的并且是优选的。Makinen报道超过两年、每天高达50克的木糖醇的剂量不会对人有毒性作用(Makinen K.Long term tolerance of healthy human subjects to high amounts of xylitol and fructose.Int.Z.Vitam.Ernahrungsforsch.Beih.15:9-14,1976)。在另一个研究中,以高达50mg剂量服用赤藓糖醇没有报道产生任何明显的GI症状,但报道了超过35克的木糖醇剂量导致比同样剂量的赤藓糖醇明显更水样的粪便(Storey D等人,“Gastrointestinal tolerance of erthritol and xylitol ingested in a liquid”European Journal of Clinical Nutrition,2006:1-6)。合适的糖醇不应在肠内被细菌明显发酵以引起在某些以前的制剂中观察到的产生爆炸性气体的风险。核糖醇和/或阿拉伯糖醇也可提供用于所述制剂的可接受的特性。

[0130] 通过使用最低限度发酵的四或五碳糖醇代替可发酵的糖、5-碳糖(例如木糖)或6-碳糖醇(例如,甘露醇或山梨糖醇),以及作为使用有效量的PEG作为第二活性渗透剂,本文所述的发明利用了当两种或多种渗透剂在结肠清洁制剂中结合使用时所发生的有益效果。

因此,与目前在结肠镜检查之前或在为医学、放射学和/或手术程序做准备时使用的结肠清洁剂相比,本发明提供明显的改善,这归因于与PEG结合使用所选的糖醇(代替单糖或复糖)。这种新的制剂特别优选的实施方案与其它典型的含氯化物的PEG灌洗溶液的对比示于表1。

[0131] 表1:本发明与典型的含氯化物的现有PEG溶液的对比

[0132]

| 制剂        | PEG | NaCl | KCl   | KHCO <sub>3</sub> | NaHCO <sub>3</sub> | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 柠檬酸盐 | 抗坏血酸盐 | 调味剂/碳水化合物 |
|-----------|-----|------|-------|-------------------|--------------------|---------------------------------|------|-------|-----------|
| 本发明       | 120 | 1.00 | 0     | 0.688             | 2.10               | 0.0                             | 2.0  | 0.0   | 2 gm 木糖醇  |
| GoLytely  | 64  | 1.46 | 0.745 | 0.0               | 1.68               | 5.685                           | 0    | 0.0   | 无         |
| NuLytely  | 120 | 5.60 | 0.74  | 0.0               | 1.43               | 0.0                             | 0    | 0.0   | 调味包       |
| Movieprep | 100 | 2.69 | 1.015 | 0.0               | 0.0                | 7.5                             | 0    | 6.1   | 阿斯帕坦      |
| PEG/ELS   | 120 | 0.44 | 0.12  | 0.0               | 0.0                | 0.0                             | 0    | 0.0   | 高果糖玉米糖浆   |

[0133] 在上述本发明特别优选的实施方案中,约0.688克碳酸氢钾、约2.1克碳酸氢钠、约2.0克柠檬酸、约1.0克氯化钠、约120克PEG 3350以及约2.0克木糖醇的干组合物在一升水或其它水性介质中混合。本领域技术人员可以认识到,优选实施方案的制剂可通过将在一升水中重组的两个Alka-Seltzer Gold片剂、一个1克的氯化钠片剂、一个2克的木糖醇小袋以及120克的专利产品PEG Miralax®结合而制备得到。

[0134] 尽管Alka Seltzer Gold® (Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Germany) 作为用于胃灼热(heartburn)、胃酸过多性消化不良或胃部不适的非处方治疗而研发并销售多年,但已发现这种制剂中存在的组分也可以以适当比例用于本发明所述的结肠清洁溶液中的更平衡的生理电解质补充。每片Alka Seltzer Gold含有1.0克无水柠檬酸、0.344克碳酸氢钾和1.05克碳酸氢钠,并且作为胃灼热或消化不良所需要的,通常推荐的剂量是4盎司水中溶解两(2)片。Alka Seltzer Gold中存在的碳酸氢盐起反应以中和胃中存在的盐酸而形成氯化钠、水和二氧化碳(CO<sub>2</sub>)气体,如所理解的,其激发打嗝并减轻胃压力以及适度地减少胃酸。当溶解于一杯水中时,片剂中柠檬酸与碳酸氢盐的反应如下式所示:

[0135]  $C_6H_8O_9(aq) + 3NaHCO_3(aq) \rightarrow 3H_2O(aq) + 3CO_2(g) + Na_3C_6H_5O_7(aq)$

[0136] 柠檬酸      碳酸氢钠      水      二氧化碳      柠檬酸钠

[0137] 已发现由于形成CO<sub>2</sub>气体而产生的泡腾改善了产品的味道和适口性。重要的是,注意到仅在该特别优选的实施方案中使用的Alka Seltzer产品是Alka Seltzer Gold,因为所有其它形式的Alka Seltzer所含有的阿司匹林的量可损害胃肠道粘膜。

[0138] 如上所述的本发明组合物可制备为干粉形式以用于与水或其它水性介质重组。可以以密封的单个小包或多个小包或者一个或多个片剂提供单位剂量的干粉以在患者选择的罐或容器中的1升水或其它水性介质中混合。

[0139] 除了上述成分,本发明制剂可以任选地包含其它成分,例如,着色剂或调味剂。合适的调味剂成分是天然或人造化合物或它们的某些组合,其用于使配制剂有令人愉快的味道和/或气味。实例包括可乐果提取物、樱桃味提取物、焦糖味提取物、茴香油、肉桂油、香草、香兰素、可可、巧克力、薄荷醇、葡萄、薄荷油、冬青油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油、桂皮油、柑属植物油(如柠檬油、橙油、酸橙油和葡萄柚油),以及水果香精,包括苹果、梨、桃子、浆果、野莓、海枣、蓝莓、猕猴桃、草莓、树莓、樱桃、李子、菠萝和杏,以及市售的调味包。合适的着色剂是用于使固体或液体制剂具有颜色的化合物。这类化合物包括,例如,FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、FD&C Orange No.5、D&C Red No.8、焦糖和氧化铁。着色剂还可以包括颜料、染料、染色剂(tints)、二氧化钛、天然着色剂,例如葡萄皮提取物、甜菜红粉末、 $\beta$ -胡萝卜素、胭脂树红、胭脂红、姜黄和辣椒粉。

[0140] 可以试剂盒形式提供本发明,所述试剂盒包括干粉、颗粒或片剂形式的两个单位剂量的组合物以及用于制备和给药的合适的一个或多个容器。单位剂量的组合物可以以两种或多种组分形式在单独的药囊中提供,或者包含在单个气密且不受潮的药囊中以维持制剂的稳定性。在水分的存在下,制剂中的柠檬酸与碳酸氢盐的组合产生泡腾。因此,优选的是,将组合物包装在气密且不受潮的包装或容器中,或者将这些组分分隔在单独的药囊中直至重组最终溶液。在一个实例中,碳酸氢钾、碳酸氢钠和柠檬酸以片剂的形式装在密封防潮的包装中,而氯化钠、PEG和糖醇装在单独的药囊中。在第二个实例中,制剂的柠檬酸和碳酸氢盐组分包装在单独的药囊中而其它组分在这两个药囊之间分配。在第三个实例中,制剂的所有固体组分包装在由多种气密容器的任一种制成的单个气密且不受潮的药囊中。药囊可以是真空包装的,以排除空气。以这种方式包装制剂,并在30天后测定电解质稳定性,没有表现出电解质平衡的变化。

[0141] 试剂盒中包括的组合物可提供于任何形式的容器中,使得不同组分的有效期被保持,而不会被容器的材料吸收或改变。例如,合适的容器包括:瓶子,其可以由玻璃、有机聚合物(例如聚碳酸酯、聚苯乙烯等)或任何其它通常用于保存试剂或食物的材料制成;包袋(envelopes),其可由箔衬里的内部(例如铝或合金)组成。容器可以有两个隔间,隔间由易于拆卸的隔膜隔开,当移开隔膜时,允许组分混合。可拆卸的隔膜可以是玻璃、塑料、橡胶等。试剂盒还可以提供指导性材料。用法说明可以被打印在纸或其它物质上,和/或可以以电子可读介质形式提供。详细的用法说明可能不与试剂盒物理连接;相反,用户可能会被指向试剂盒制造商或经销商指定的互联网网站,或以电子邮箱形式提供。

[0142] 本发明进一步提供在结肠镜检查之前或在为其它医学、放射学和/或手术程序做准备时清洁结肠的方法,其包括口服配制剂,所述配制剂包含每升液体的以下组分:

[0143] a)0.15-1.5克碳酸氢钾;

[0144] b)1.0-3.5克碳酸氢钠;

[0145] c)1.0-4.0克柠檬酸;

[0146] d)0.1-1.0克氯化钠;

[0147] e)50.0-140.0克市售的PEG;以及

[0148] f)1.0-50.0克选自木糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、阿拉伯糖醇及其混合物的最低限度发酵的糖醇。

[0149] 在另外的优选实施方案中,患者可以在摄取灌洗溶液之前4-6小时服用一剂刺激性缓泻药。刺激性缓泻药引起大肠内的节律性肌肉收缩。这一类缓泻药包括但不限于:比沙可啶、番泻叶、senekot或鼠李皮。当然,根据需要可以使用更大或更小的剂量以在小于约6小时的时间内产生肠道运动,同时避免不必要的不适。

[0150] 在一个本发明优选的方法中,在预定检查之前的晚上开始使用液体清洁溶液前至少4-6小时,患者首先服用10-40毫克作为刺激性缓泻药的比沙可啶片。约6小时后,或优选已经历对比沙可啶反应的肠道运动之后,患者通过将单位剂量的干组合物混合物倒入合适的容器、罐或瓶子中,然后加入一升水或其它水性介质而重组一(1)升的溶液。搅拌几分钟并使泡腾出现之后,患者以每10-15分钟约250ml(8盎司)的速率服用重组后的水溶液,直至服用整个一升体积,优选在一小时内。在计划的程序当天且预定的检查时间之前至少4小时,患者重复上述相同的步骤:在一(1)升水或其它水性介质中制备并混合第二单位剂量的干燥组合物中的一个或多个药囊,并以每10-15分钟约250ml(8盎司)的速率服用全部体积的水溶液直到完成。

[0151] 在另一种优选方法中,尤其在可用于在当天稍后计划的程序的方法中,患者仅在检查前的晚上服用10-40mg比沙可啶(Dulcolax®)。在检查的当天早晨且在预定程序时间前至少约6小时,患者在两(2)升的水或其它水性介质中重组两个单位剂量的组合物干混合物。如在前述方法中,搅拌溶液并使得出现泡腾,然后以每10-15分钟约250ml(8盎司)的速率服用溶液直至服用全部2升。

## 实施例

[0152] 包括以下实施例以说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中公开的制剂和技术表示发明人所发现的能在本发明的实践中很好发挥作用的那些制剂和技术,因而可被认为构成了其实践的优选方式。然而,根据本发明公开内容,本领域技术人员应理解,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,在所公开的具体实施方案中可以进行许多变化并仍获得相同或类似的结果。

### [0153] 实施例#1

[0154] 在1升蒸馏水中配制并混合优选实施方案。该优选实施方案含有0.688克碳酸氢钾、2.1克碳酸氢钠、2.0克柠檬酸、1.0克氯化钠、120.0克PEG和2.0克木糖醇。在该优选实施方案中,PEG与木糖醇的重量比为60:1,并且计算得到的重量克分子渗透浓度为277mOsm/kg。使用Beckman DxC 600i Synchronous Access Clinical System自动化分析仪测定溶液中电解质的浓度。所得溶液中钠浓度为43mmol/L,氯化物浓度为17mmol/L,钾浓度为7mmol/L,碳酸氢盐浓度为16mmol/L。

### [0155] 实施例#2

[0156] 在预备实验中,两名健康的志愿者服用了2升的分次剂量形式的实施例1所述的优选等渗溶液。两名个体均完成了充分的通便而没有明显的痉挛、恶心或呕吐。在服用配制剂之前以及服用配制剂之后的早晨抽取血液。该血液化验结果示于表I和表II中。配对样本测试证明以0.05 $\alpha$ 水平在电解质、肾功能或血清钙方面没有统计显著差异。

[0157] 表I:个体#1(56岁男性)等渗配制剂

[0158]

|                 | 服用配制剂之前 | 服用配制剂之后 |
|-----------------|---------|---------|
| Gluc            | 97      | 84      |
| Na              | 138     | 140     |
| K               | 4.6     | 4.1     |
| Cl              | 102     | 100     |
| CO <sub>2</sub> | 29      | 29      |
| BUN             | 13      | 12      |
| Cr              | 0.8     | 0.8     |
| Ca              | 9.3     | 9.2     |
| Alb             | 4.3     | 4.1     |

[0159] 表II:个体#2(52岁女性)等渗配制剂

[0160]

|                 | 服用配制剂之前 | 服用配制剂之后 |
|-----------------|---------|---------|
| Gluc            | 91      | 96      |
| Na              | 140     | 138     |
| K               | 4.4     | 4.1     |
| Cl              | 104     | 103     |
| CO <sub>2</sub> | 29      | 29      |
| BUN             | 12      | 5       |
| Cr              | 0.8     | 0.8     |
| Ca              | 9.1     | 9.2     |
| Alb             | 3.7     | 4.0     |

[0161] 实施例#3

[0162] 在预备实验中,健康的志愿者服用了本发明高渗制剂中所述的分次剂量形式的优选实施方案。该实施方案含有在1升水中重组的0.688克碳酸氢钾、2.1克碳酸氢钠、2.0克柠檬酸、1.0克氯化钠、68.0克PEG和30.0克木糖醇。在该优选实施方案中,PEG与木糖醇的重量比为2.3:1,并且计算得到的重量克分子渗透浓度为355mOsm/kg。采用该制剂出现甚至更有效的通便,并且摄入该溶液没有导致明显的痉挛、恶心或呕吐。在服用该溶液之前和之后获取用于评价血清电解质、肾功能和血清钙的血液化验。如表III所示,在这些实验中没有观察到显著差异。

[0163] 表III:个体#1(56岁男性)高渗配制剂

|        |                 |         |         |
|--------|-----------------|---------|---------|
|        |                 | 服用配制剂之前 | 服用配制剂之后 |
| [0164] | Gluc            | 92      | 85      |
|        | Na              | 139     | 143     |
|        | K               | 4.6     | 4.8     |
|        | Cl              | 13      | 12      |
| [0165] | CO <sub>2</sub> | 29      | 32      |
|        | BUN             | 13      | 12      |
|        | Cr              | 0.8     | 0.9     |
|        | Ca              | 9.6     | 9.6     |
|        | Alb             | 2.2     | 2.6     |

[0166] 实施例#4

[0167] 健康的志愿者被给予10cc样品,其为电解质补充溶液(包含在1升蒸馏水中溶解的0.688克碳酸氢钾、2.1克碳酸氢钠、2.0克柠檬酸、1.0克氯化钠)以及本发明的优选实施方案(包含在1升蒸馏水中溶解的0.688克碳酸氢钾、2.1克碳酸氢钠、2.0克柠檬酸、1.0克氯化钠、120.0克PEG和2.0克木糖醇),并被要求将每个溶液的感知咸度与四种参考盐溶液(水中的0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%和0.4重量%的氯化钠)之一匹配。百分之六十(60%)的品尝了电解质补充溶液的人选择了0.2%盐溶液作为感知咸度方面味道最接近的。在优选制剂的试验中,在感知咸度方面,50%选择了0.3%盐溶液,40%选择了0.2%溶液。在感知咸度方面,没有个体选择0.4%盐溶液作为与任一溶液为味道最接近的。表IV总结了实验结果。

[0168] 表IV:溶液的感知咸度(10位志愿者)

|        | 对比溶液    | #选择<br>0.1%NaCl | #选择<br>0.2%NaCl | #选择<br>0.3%NaCl | #选择<br>0.4%NaCl |
|--------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| [0169] | 电解质补充溶液 | 2               | 6               | 2               | 0               |
|        | 优选制剂    | 1               | 4               | 5               | 0               |

[0170] 实施例5:

[0171] 七十名志愿者被要求以盲试的方式品尝以随机顺序提供的包括本发明、Golytely®和MoviePrep®的三种溶液中每一种的2ml样品。在该研究部分中使用的本发明的优选实施方案包含在1升水中重组的0.688克碳酸氢钾、2.1克碳酸氢钠、2.0克柠檬酸、

1.0克氯化钠、120.0克PEG和2.0克木糖醇。每种盲试样品被分级为#1)最咸的, #2)最不咸的, #3)最适口的(最可能服用64盎司的), 以及#4)味道最好的。进行卡方检验以比较结果。本发明是优选溶液,  $p$ 值 $<0.001$ , 并且表V总结了结果。

[0172] 表V: 盲试味道测试(70名个体)

[0173]

|      | 溶液 A<br>(本发明) | 溶液 B<br>(Golytely) | 溶液 C<br>(MoviePrep) | P 值      |
|------|---------------|--------------------|---------------------|----------|
| 最咸   | 0             | 46 (66%)           | 23 (34%)            | $<0.001$ |
| 最不咸  | 65 (93%)      | 2 (3%)             | 3 (4%)              | $<0.001$ |
| 最可口  | 49 (70%)      | 6 (9%)             | 15 (21%)            | $<0.001$ |
| 味道最好 | 38 (54%)      | 6 (10%)            | 26 (37%)            | $<0.001$ |

[0174] 实施例#6

[0175] 安排四十三名健康的成人进行常规的门诊患者结肠镜检查, 他们有以前无法容忍其它市售结肠清洁溶液和/或对缓泻药或咸味敏感的历史, 因而选择尝试该新组合物。没有给患有严重医学问题、心脏病、糖尿病或任何潜在严重GI疾病状况的患者提供该溶液。除了一名患者, 其它所有患者实现了成功的肠道准备(97.7%的成功率), 只有一名患者由于短暂的恶心和呕吐而没有喝完该溶液(2.3%的副作用)。这与现有技术中其它市售结肠清洁溶液以前公开的结果(其中报道80%的成功率以及8%的总不适率(DiPalma JA, The American J Gastro, 104:2275-2284, 2009))相比是有利的。在接受任一配制剂的受试者中, 没有观察到在生命体征(血压或心率)、水化状态或血液化学值方面的临床上显著的与治疗相关的变化。尤其重要的是, 由于摄取该低氯化物制剂, 因而血清氯化物、钠或碳酸氢盐水平没有任何显著变化。除了上面提到的经受了一些短暂呕吐的一名患者, 没有其它由于摄取该制剂而导致的腹部痉挛、恶心、胃气胀或呕吐的报告。发现本发明总体上是有效的、良好耐受的, 并且在其它敏感人群中是良好认可的。

[0176] 实施例#7

[0177] 从即将要进行常规的门诊患者结肠镜检查的142名患者获取呼气氢气和甲烷水平。患者通过服用一种标准市售的结肠清洁溶液或上述实施例#6所述的本发明组合物而预先为检查做准备。对比结果总结在表VI中。

[0178] 表VI: 标准结肠清洁剂之后的呼气氢气和甲烷\*

[0179]

|                                         | Nulytley | Movieprep | Miralax/Gatorade | 本发明<br>(2 gm 木糖醇) | 本发明<br>(30 gm 木糖醇) |
|-----------------------------------------|----------|-----------|------------------|-------------------|--------------------|
| 患者数量                                    | 27       | 42        | 31               | 23                | 19                 |
| H <sub>2</sub> 呼气范围                     | 0-12     | 0-93      | 2-44             | 2-79              | 2-43               |
| H <sub>2</sub> 呼气均值                     | 10.4     | 26.3      | 20.4             | 18.0              | 15.4               |
| CH <sub>4</sub> 呼气范围                    | 0-9      | 0-56      | 0-11             | 0-46              | 0-13               |
| CH <sub>4</sub> 呼气均值                    | 2.6      | 5.0       | 2.4              | 6.1               | 2.4                |
| H <sub>2</sub> 均值+CH <sub>4</sub><br>均值 | 13.0     | 31.3      | 22.9             | 24.1              | 17.8               |

[0180] \*即将进行结肠镜检查的142名连续患者中获取呼气样本,用Quintron Breathalyzer测定呼气氢气和甲烷水平并用百万分率(ppm)表示。

[0181] 尽管上文中详细描述了本发明的优选实施方案,但应理解的是,使用本发明的人容易获得各种实施方案用于特定的最终用途。本发明组合物和方法的描述不旨在限制本发明,而仅仅是为了示出本发明的优选实施方案。对本文中已描述的组合物和方法加入修改或变化的其它组合物和方法也同样包括在本发明中。参照本发明的上述描述,本发明的其它目的、特点和优点将显而易见。