

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 820**

51 Int. Cl.:

C07H 3/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10727245 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2438077**

54 Título: **Agente de limpieza del colon a base de L-azúcar y usos del mismo**

30 Prioridad:

03.06.2009 US 183596 P
13.08.2009 US 233722 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2014

73 Titular/es:

APTALIS PHARMA U.S. INC. (100.0%)
100 Somerset Corporate Boulevard, Suite 2000
Bridgewater, NJ 08807, US

72 Inventor/es:

CASWELL, MICHAEL;
DELANEY, EDWARD y
RAHMAN, MOHAMMAD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 447 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente de limpieza del colon a base de L-azúcar y usos del mismo.

5 ANTECEDENTES

En 2006, un número estimado de 55.170 personas en los Estados Unidos murieron de cáncer colorrectal y se diagnosticaron 148.650 nuevos casos. De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer de colon es el segundo cáncer más mortal en los Estados Unidos. De gran importancia en cada caso es el diagnóstico precoz y exacto, en cuyo caso la colonoscopia es la herramienta de examen estándar. Se ha demostrado que el cribado por colonoscopia reduce la morbilidad y mortalidad esperadas del carcinoma colorrectal en una proporción de 76% a 90% (American Cancer Society. Colon y rectal cancer treatment guidelines for patients. Versión 1, marzo 2000 (00-80M-No. 9409-HCP)). Los Centros de los Estados Unidos para control y prevención de la enfermedad estiman sólo un 8,5% de probabilidad de supervivencia si la enfermedad se diagnostica en una etapa avanzada.

La limpieza del colon (preparación para la colonoscopia) es un requisito previo necesario para la colonoscopia exitosa. Con el requerimiento de identificar las lesiones planas (neoplasmas colorrectales no polipoides) existe ahora una necesidad mayor aún para preparación apropiada del colon. Las lesiones planas o en cavidad son mucho más difíciles de reconocer que los pólipos elevados con colonoscopia tradicional, debido a que su aspecto es similar al del tejido normal. Investigaciones recientes han demostrado que estas lesiones planas pueden tener más probabilidad de ser cancerosas que los pólipos (Soetikno et al., "Prevalence of Nonpolypoid (Flat y Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic y Symptomatic Adults," J. Am. Med. Assoc. 299(9):1027-1035, 2008).

La preparación de la colonoscopia se realiza comúnmente con soluciones de polietilenglicol (PEG) o solución o tabletas orales de fosfato de sodio (NaP). Ambas preparaciones tienen sus limitaciones. La falta de aceptación del sujeto debido a un sabor desagradable y un volumen de fluido necesariamente grande en comparación con la ingestión del fármaco ha dado como resultado una ingesta inadecuada de la solución de PEG y una preparación deficiente de la colonoscopia. Efectos secundarios de la solución de PEG, tales como hinchamiento y náusea, son también comunes. Algunos sujetos pueden tolerar la solución de NaP o las tabletas de NaP mejor que la solución de PEG; sin embargo, la solución de NaP tiene un sabor salado ácido y, además de causar efectos secundarios gastrointestinales comunes, el uso de preparaciones de NaP ha estado asociado con diversas alteraciones de fluidos y electrolitos (Sharma et al., "Controlled study of pretreatment with magnesium citrate on the quality of colonoscopy preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage solution," *Gastrointes Endosc* 46(6):541-3, 1997; Caswell et al., "The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers," *Can J Clin Pharmacol* 14(3):e260-74, 2007; Caswell et al., "Bowel preparation with oral sodium phosphate and renal disease," *Endoscopy*. 38(8):852, 2006; Caswell et al., "Phosphate salt bowel preparation regimens alter perioperative acid-base and electrolyte balance," *Can J Anaesth* 53(9):961, 2006).

EP 0423771 describe el uso de L-azúcares, tales como L-glucosa como laxantes. La L-glucosa, imagen especular de la molécula D-glucosa no puede ser metabolizada por las células en el proceso bioquímico conocido como glicólisis. La L-glucosa está reconocida desde hace mucho tiempo como un sustituto potencial de la D-glucosa debido a que, como su enantiómero, tiene propiedades organolépticas similares (v.g. dulzor y las propiedades a granel de la D-glucosa cuando se utiliza en preparación alimentaria).

Análogamente, la L-glucosa ha sido estudiada para limpieza del colon (preparación de colonoscopia), que es un requisito previo requerido para una colonoscopia exitosa (*Gastrointes Endosc* 58(1): 30-5, 2003; Raymer et al). El uso de L-glucosa como formulación oral para limpieza del colon se ha visto dificultado por las propiedades de disolución de la L-glucosa anhidra, la forma que se fabrica corrientemente. Como tal, cuando se añade agua a L-glucosa anhidra, se tropieza con aglomeración y disolución lenta. Este hecho se ha convertido en una barrera para proporcionar composiciones secas de limpieza del colon a los consumidores para uso en el hogar. Cuando se enfrentan con aglomeración y disolución deficiente de las composiciones de L-glucosa, los consumidores pueden no recibir la dosis adecuada de L-glucosa necesaria para limpiar completamente el colon antes de los procedimientos médicos debido al residuo no disuelto que queda atrás en el envase utilizado para reconstituir la composición que contiene L-glucosa.

A la vista de las limitaciones asociadas con los limpiadores de colon disponibles actualmente, y la importancia de una preparación apropiada del colon para la colonoscopia, se precisan alternativas para limpieza del colon. Por ejemplo, existe necesidad de nuevas formas de L-glucosa que se disuelvan fácil y más rápidamente en agua. Los compuestos, composiciones, métodos y kits dados a conocer en esta memoria abordan estas necesidades y otras necesidades.

SUMARIO

Los autores de la presente invención han descubierto una nueva forma de L-glucosa que se disuelve con rapidez, específicamente el monohidrato de L-glucosa. El monohidrato de L-glucosa es particularmente adecuado como

composición de limpieza del colon o laxante y "fácil de disolver", para uso en el hogar y en el consultorio médico. La disolución rápida da como resultado una preparación más fácil de soluciones orales de L-glucosa a partir de L-glucosa sólida, menos aglomeración en la solución, y dosificación más exacta que la L-glucosa anhidra, y, a su vez, limpieza del colon y eficiencia laxante mejoradas.

En un aspecto, la presente invención se refiere a monohidrato de L-glucosa y a composiciones del mismo (v.g., composiciones farmacéuticas que contienen monohidrato de L-glucosa). Se da a conocer adicionalmente un método para preparación y/o aislamiento de monohidrato de L-glucosa. Se describen además composiciones y kits para uso por los consumidores o el personal médico cuando se desea una solución rápida y totalmente disuelta que comprende L-glucosa.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que a una dosis suficientemente alta, particularmente cuando se administra como una dosis dividida (v.g., donde cada dosis es 36 g o mayor (basada en el peso de la base L-glucosa), los L-azúcares tales como L-glucosa proporcionan limpieza mejorada del colon, y pueden utilizarse para preparación de colonoscopias. Al contrario que las preparaciones de limpieza del colon de PEG y NaP, los L-azúcares tales como L-glucosa tienen un sabor dulce agradable, ingesta de volumen bajo, y ausencia o intensidad leve de eventos adversos asociados con los purgantes comunes (AEs), lo que hace de los mismos una alternativa especialmente ventajosa a las preparaciones actualmente disponibles para limpieza del colon antes de la colonoscopia.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de utilización de L-azúcares, tales como monohidrato de L-glucosa, como agentes de limpieza del colon. Se dan a conocer adicionalmente composiciones y kits que contienen L-azúcares, tales como monohidrato de L-glucosa, para uso en la limpieza del colon.

Una realización de un L-azúcar que comprende monohidrato de L-glucosa se utiliza como método para limpieza del colon en un sujeto (tal como un sujeto sometido a colonoscopia) por (a) administración al sujeto de una solución acuosa que contiene desde aproximadamente 36 a aproximadamente 72 g de L-glucosa (basado en el peso de L-glucosa base) por la noche (v.g., la noche anterior a la colonoscopia), y (b) administración al sujeto de una solución acuosa que contiene desde aproximadamente 36 a aproximadamente 72 g de L-glucosa a la mañana siguiente (v.g., la mañana de la colonoscopia, pero antes de la misma). Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución de un polvo de monohidrato de L-glucosa en agua.

Una realización preferida es una composición de L-azúcar que comprende monohidrato de L-glucosa para uso en un método para limpieza del colon en un sujeto (tal como un sujeto sometido a colonoscopia) por (a) administración al sujeto de una solución acuosa que contiene aproximadamente 48 g de L-glucosa (basado en el peso de L-glucosa base) (o 52,8 g de monohidrato de L-glucosa, que contiene una cantidad equivalente de L-glucosa base) por la noche (v.g., la noche anterior a una colonoscopia), y (b) administración al sujeto de una solución acuosa que contiene aproximadamente 48 g de L-glucosa (o 52,8 g de monohidrato de L-glucosa) a la mañana siguiente (v.g., la mañana de la colonoscopia, pero antes de la misma). Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución de 52,8 g de monohidrato de L-glucosa (que es equivalente a aproximadamente 48 g de L-glucosa base) en agua (por ejemplo 236,59 ml de agua).

Ventajas adicionales se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden reconocerse por la práctica de los aspectos descritos más adelante. Las ventajas descritas más adelante se lograrán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue son únicamente ilustrativas y explicativas, y no son restrictivas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El dibujo adjunto, que se incorpora en y constituye una parte de esta memoria descriptiva, ilustra varios aspectos descritos más adelante.

La Figura 1 representa el patrón de difracción de rayos X en polvo de monohidrato de L-glucosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los materiales, compuestos, composiciones, artículos, dispositivos, y métodos descritos en esta memoria pueden entenderse más fácilmente por referencia a la descripción detallada que sigue de aspectos específicos de la materia que constituye el objeto descrito y los ejemplos que se incluyen en ella.

Antes que los presentes compuestos, dispositivos, y/o métodos se expongan y describan, debe entenderse que los mismos no están limitados a métodos de síntesis específicos a no ser que se especifique otra cosa, o a reactivos particulares a no ser que se especifique otra cosa, dado que los mismos pueden variar, por supuesto. Debe entenderse también que la terminología utilizada en esta memoria tiene por objeto únicamente describir aspectos particulares y no debe entenderse como limitante. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o

equivalentes a los descritos en esta memoria pueden utilizarse en la práctica o los ensayos de la presente invención, se describen a continuación métodos y materiales ilustrativos.

5 Asimismo, a lo largo de esta memoria descriptiva, se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones describen el estado en la técnica a la que pertenece la materia descrita.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a cierto número de términos, que se definirán a continuación teniendo los significados siguientes:

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el término "comprenden" y otras formas del término, tales como "que comprenden" y "comprende", significa la inclusión pero sin carácter limitante, y no debe entenderse que excluye, por ejemplo, otros aditivos, componentes, entidades completas, o pasos.

15 Como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el/la" incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un componente" incluye mezclas de dos o más componentes.

20 Los intervalos pueden expresarse en esta memoria como desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Análogamente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otro aspecto. Se comprenderá adicionalmente que los puntos finales de cada uno de los intervalos son importantes tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. Debe entenderse también que existen cierto número de valores descritos en esta memoria, y que cada valor se da a conocer también en esta memoria como "aproximadamente" dicho valor particular además del valor propiamente dicho. Por ejemplo, si se indica el valor "10", entonces debe entenderse también "aproximadamente 10". Se comprenderá también que cada unidad entre dos unidades particulares está incluida también. Por ejemplo, si se indican 10 y 15, entonces deben considerarse incluidos también 11, 12, 13, y 14.

30 Como se utilizan en esta memoria, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los cuales dicho evento o circunstancia ocurre y casos en que no ocurre.

35 "Sujeto", como se utiliza en esta memoria, significa un individuo. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate, y, en otro aspecto, el sujeto es un humano. El término "sujeto" incluye también animales domésticos (v.g., gatos, perros, etc.), y ganado (v.g., vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.).

40 Por "velocidad de disolución" y "grado de disolución" u otras formas de dichos términos se entiende la velocidad o prontitud con la que una cantidad dada de un sólido se disuelve completamente en una cantidad dada de agua a una temperatura particular.

A continuación se hará referencia en detalle a aspectos específicos de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos, ejemplos de los cuales se ilustran en los Ejemplos que se acompañan.

45 L-Azúcares

Se describen en esta memoria usos de L-azúcares. Un L-azúcar se define como un monosacárido en el cual el grupo hidroxilo en el átomo de carbono quiral más bajo en una estructura de proyección de Fischer se encuentra a la izquierda.

50 Ejemplos de L-azúcares incluyen, pero sin carácter limitante, L-aldosas, L-cetosos, L-aldopentosas, L-aldohexosas, L-cetopentosas, y L-cetohexosas. Las L-aldopentosas incluyen L-ribosa, L-xilosa, y L-lixosa. L-aldohexosas incluyen L-alosa, L-altrosa, L-glucosa, L-gulosa, L-idosa, L-galactosa, y L-talosa. L-cetopentosas incluyen L-ribulosa y L-xilulosa. L-cetohexosas incluyen L-fructosa, L-psicosa, L-sorbosa y L-tagatosa. Ejemplos adicionales de L-azúcares incluyen L-aldohexosas y L-cetohexosas. Otros ejemplos adicionales de L-aldohexosas incluyen L-glucosa y L-gulosa. Ejemplos de L-cetohexosas incluyen L-fructosa y L-sorbosa. Debido al hecho de que estos monosacáridos de L-hexosa no son metabolizados por el cuerpo o son metabolizados en proporción tan pequeña por el cuerpo y las bacterias del colon, los mismos no producirán gases peligrosos en el colon. Un L-azúcar preferido es L-glucosa.

60 Monohidrato de L-glucosa

En una realización particular, el L-azúcar es monohidrato de L-glucosa.

65 Si bien no se desea quedar limitados por la teoría, se ha encontrado que la velocidad de disolución de las formulaciones de L-glucosa es un parámetro importante cuando se formulan composiciones de limpieza del colon o

laxantes "fáciles de disolver" para uso doméstico o médico. Debido a la mayor velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa con relación a otras formas de L-glucosa consideradas, las composiciones para uso como formulación de limpieza del colon o laxante pueden ser preparadas más fácilmente por el usuario o el profesional médico.

El monohidrato de L-glucosa descrito en esta memoria tiene la fórmula empírica: $C_6H_{14}O_7$ o $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. El monohidrato de L-glucosa comprende aproximadamente 36,36% de carbono, 7,12% de hidrógeno, y 56,61% de oxígeno; se expresa como C 36,36, H 7,12, O 56,51. El monohidrato de L-glucosa tiene una masa exacta de 198,073953 g/mol. El monohidrato de L-glucosa tiene un peso molecular medio de aproximadamente 198,17115 g/mol.

En una realización, el monohidrato de L-glucosa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene uno o más picos característicos a aproximadamente 9,24, aproximadamente 18,46, aproximadamente 19,78, aproximadamente 20,24, y aproximadamente $28,36 \pm 0,2$ grados 2θ . En otra realización, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos a dos o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos a tres o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos a cuatro o más de los valores mencionados anteriormente.

En una realización adicional, el monohidrato de L-glucosa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos característicos a aproximadamente 9,24, aproximadamente 18,46, aproximadamente 19,78, aproximadamente 20,24, y aproximadamente $28,36 \pm 0,2$ grados 2θ .

En otra realización, el monohidrato de L-glucosa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene uno o dos más 9,24, aproximadamente 12,78, aproximadamente 14,60, aproximadamente 16,48, aproximadamente 18,46, aproximadamente 19,32, aproximadamente 19,78, aproximadamente 20,24, aproximadamente 20,56, aproximadamente 21,70, aproximadamente 22,84, aproximadamente 23,50, aproximadamente 25,52, aproximadamente 26,56, aproximadamente 27,62, aproximadamente 27,84, aproximadamente 28,36, aproximadamente 29,40, aproximadamente 30,80, aproximadamente 30,98, aproximadamente 31,22, aproximadamente 32,38, aproximadamente 33,44, aproximadamente 33,82, aproximadamente 35,24, aproximadamente 5,72, aproximadamente 36,96, y aproximadamente $40,18 \pm 0,2$ grados 2θ . En otra realización, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos a dos o más de los valores mencionados anteriormente, En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos en dos o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos en tres o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos en cuatro o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos en cinco o más de los valores mencionados anteriormente. En otra realización adicional, el monohidrato de L-glucosa exhibe picos en seis o más de los valores mencionados anteriormente.

En otra realización, el monohidrato de L-glucosa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos característicos a aproximadamente 9,24, aproximadamente 12,78, aproximadamente 14,60, aproximadamente 16,48, aproximadamente 18,46, aproximadamente 19,32, aproximadamente 19,78, aproximadamente 20,24, aproximadamente 20,56, aproximadamente 21,70, aproximadamente 22,84, aproximadamente 23,50, aproximadamente 25,52, aproximadamente 26,56, aproximadamente 27,62, aproximadamente 27,84, aproximadamente 28,36, aproximadamente 29,40, aproximadamente 30,80, aproximadamente 30,98, aproximadamente 31,22, 32,38, aproximadamente 33,44, aproximadamente 33,82, aproximadamente 35,24, aproximadamente 35,72, aproximadamente 36,96, y aproximadamente $40,18 \pm 0,2$ grados 2θ .

En una realización adicional, el monohidrato de L-glucosa puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el representado en la Figura 1.

Con respecto al término "sustancialmente", un experto en la técnica comprendería que las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. Además, la variación de instrumento y otros factores pueden afectar a los valores 2θ . Por tanto, las estimaciones de los picos XRPD pueden variar más o menos aproximadamente 0,2 grados 2θ .

El monohidrato de L-glucosa puede estar sustancialmente exento (v.g., contener 3% o menos, 2% o menos, 1% o menos, 0,5% o menos o 0,2% o menos, basado en la cantidad total de glucosa en peso) o estar exento de D-glucosa y/o monohidrato de D-glucosa. El monohidrato de L-glucosa puede estar también sustancial o totalmente exento de otras impurezas como otros L-azúcares o D-azúcares. En una realización, el monohidrato de L-glucosa tiene una pureza de al menos aproximadamente 99%, tal como al menos aproximadamente 99,9%, al menos aproximadamente 99,99% o al menos aproximadamente 99,999%, basada en la cantidad total de azúcares presente.

En una realización, la rotación óptica específica del monohidrato de L-glucosa es aproximadamente -52,5 a aproximadamente -53,3 grados, calculada con referencia a L-glucosa anhidra. La rotación óptica específica puede calcularse de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se disuelve monohidrato de L-glucosa (10 g) en agua desionizada triplemente destilada (80 ml). Se diluye amoníaco concentrado (41 g) hasta un volumen de 100 ml con agua desionizada triplemente destilada. Se añaden a la solución de monohidrato de L-glucosa 0,2 ml de la solución diluida de amoníaco. Esta solución de monohidrato de L-glucosa y amoníaco diluido se deja en reposo durante 30 minutos, después de cuyo tiempo la solución se diluye adicionalmente con agua desionizada triplemente destilada hasta un volumen de 100 ml.

En una realización, el monohidrato de L-glucosa descrito en esta memoria tiene una velocidad de disolución en 100 ml de agua a 25°C de al menos aproximadamente 18 g/min. En una realización adicional, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 23 g/min. En otra realización, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 26 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 30 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 45.5 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 60 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución del monohidrato de L-glucosa en 100 ml de agua a 25°C es al menos aproximadamente 91 g/min. Sin embargo, el monohidrato de L-glucosa descrito puede tener cualquier velocidad de disolución desde al menos aproximadamente 18 g/min hasta al menos aproximadamente 91 g/min. Ejemplos de velocidades no limitantes incluyen al menos aproximadamente 18 g/min., al menos aproximadamente 19 g/min., al menos aproximadamente 20 g/min., al menos aproximadamente 21 g/min., al menos aproximadamente 22 g/min., al menos aproximadamente 23 g/min., al menos aproximadamente 24 g/min., al menos aproximadamente 25 g/min., al menos aproximadamente 26 g/min., al menos aproximadamente 27 g/min., al menos aproximadamente 28 g/min., al menos aproximadamente 29 g/min., al menos aproximadamente 30 g/min., al menos aproximadamente 31 g/min., al menos aproximadamente 32 g/min., al menos aproximadamente 33 g/min., al menos aproximadamente 34 g/min., al menos aproximadamente 35 g/min., al menos aproximadamente 36 g/min., al menos aproximadamente 37 g/min., al menos aproximadamente 38 g/min., al menos aproximadamente 39 g/min., al menos aproximadamente 40 g/min., al menos aproximadamente 41 g/min., al menos aproximadamente 42 g/min., al menos aproximadamente 43 g/min., al menos aproximadamente 44 g/min., al menos aproximadamente 45 g/min., al menos aproximadamente 46 g/min., al menos aproximadamente 47 g/min., al menos aproximadamente 48 g/min., al menos aproximadamente 49 g/min., al menos aproximadamente 50 g/min., al menos aproximadamente 51 g/min., al menos aproximadamente 52 g/min., al menos aproximadamente 53 g/min., al menos aproximadamente 54 g/min., al menos aproximadamente 55 g/min., al menos aproximadamente 56 g/min., al menos aproximadamente 57 g/min., al menos aproximadamente 58 g/min., al menos aproximadamente 59 g/min., al menos aproximadamente 60 g/min., al menos aproximadamente 61 g/min., al menos aproximadamente 62 g/min., al menos aproximadamente 63 g/min., al menos aproximadamente 64 g/min., al menos aproximadamente 65 g/min., al menos aproximadamente 66 g/min., al menos aproximadamente 67 g/min., al menos aproximadamente 68 g/min., al menos aproximadamente 69 g/min., al menos aproximadamente 70 g/min., al menos aproximadamente 71 g/min., al menos aproximadamente 72 g/min., al menos aproximadamente 73 g/min., al menos aproximadamente 74 g/min., al menos aproximadamente 75 g/min., al menos aproximadamente 76 g/min., al menos aproximadamente 77 g/min., al menos aproximadamente 78 g/min., al menos aproximadamente 79 g/min., al menos aproximadamente 80 g/min., al menos aproximadamente 81 g/min., al menos aproximadamente 82 g/min., al menos aproximadamente 83 g/min., al menos aproximadamente 84 g/min., al menos aproximadamente 85 g/min., al menos aproximadamente 86 g/min., al menos aproximadamente 87 g/min., al menos aproximadamente 88 g/min., al menos aproximadamente 89 g/min., al menos aproximadamente 90 g/min., al menos aproximadamente y al menos aproximadamente 91 g/min. Adicionalmente, se contempla también cualquier valor fraccionario comprendido dentro de este intervalo, por ejemplo, al menos aproximadamente 25,7 g/min, al menos aproximadamente 44,56 g/min, y al menos aproximadamente 73,22 g/min.

Síntesis de L-azúcares

Muchos L-azúcares están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes U.S. Núms. 1,830,618; 3,677,818; 4,471,114; 4,581,447; 4,718,405; 4,815,445; 4,837,315; 4,900,667; 4,939,304; 4,959,467; 4,970,302; y 5,000,794.

Los procedimientos que siguen se pueden utilizar para preparar monohidrato de L-glucosa a partir de una fuente de L-glucosa. La fuente puede ser L-glucosa anhidra comercial, o la L-glucosa se puede obtener a partir de un proceso comercial conocido o preparación a escala de laboratorio. Por ejemplo, una fuente de L-glucosa se puede obtener por modificación del procedimiento de Isbell, H.S., et al., "Synthesis of D-Glucosa-1-C14 and D-Mannose-1-C14" Journal of Research of the National Bureau of Standards 48:3 pg. 163-171 (1952).

En una realización, el proceso comprende (a) añadir L-glucosa a agua, calentar la mixtura resultante a presión reducida para formar una solución, y (b) enfriar la solución resultante para inducir cristalización, y añadir opcionalmente un disolvente orgánico, tal como etanol.

En otra realización, el proceso comprende: a) dispersar una cantidad de aproximadamente 0,9 moles por litro a aproximadamente 1,5 moles por litro de una fuente de L-glucosa en agua a una temperatura de aproximadamente 55°C hasta no más de aproximadamente 65°C a una presión reducida de al menos aproximadamente 700 mm Hg menos que la presión atmosférica, reducir la cantidad de agua presente de tal modo que la cantidad de agua presente sea desde aproximadamente 28% a aproximadamente 30% en peso de la solución, y calentar la dispersión a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 82°C para formar una solución; y b) enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C para inducir cristalización, enfriando ulteriormente la papilla resultante a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C, y añadir una cantidad de etanol que es de aproximadamente 4,5 ml de etanol a aproximadamente 5 ml de etanol por gramo de L-glucosa dispersada en el paso (a) para formar monohidrato de L-glucosa.

En una realización adicional, el monohidrato de L-glucosa formado en el paso (b) se aísla opcionalmente en un paso (c) adicional.

En una realización, en el paso (a), la L-glucosa se disuelve, se dispersa, o se suspende en agua a una temperatura de aproximadamente 55°C hasta no más de aproximadamente 65°C a presión reducida. La presión reducida es al menos aproximadamente 700 mm Hg menos que la atmosférica, pero puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo dependiendo de las condiciones específicas disponibles para el formulador. La concentración final de L-glucosa es desde aproximadamente 3,5 M a aproximadamente 4 M. En una realización, la concentración es de aproximadamente 3,77 M a aproximadamente 3,89 M. En otra realización, la concentración es de aproximadamente 3,75 M a aproximadamente 3,9 M.

La solución de L-glucosa puede removerse o agitarse a presión reducida mientras tiene lugar el calentamiento. Una vez que se ha disuelto el sólido, el formulador puede aumentar la temperatura hasta menos de aproximadamente 65°C a fin de comenzar a ajustar la cantidad de agua presente en la solución. El formulador, que conoce la concentración original de la L-glucosa, puede determinar la concentración de la solución calentada recogiendo o determinando de otro modo la cantidad de agua separada a presión reducida. La cantidad de agua presente en la solución se reduce a una cantidad que oscila desde aproximadamente 28% en peso a aproximadamente 30% en peso de la solución. La papilla resultante se calienta luego a una temperatura que oscila desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 82°C y se mantiene hasta que se ha disuelto totalmente la L-glucosa.

Dado que la fuente de L-glucosa utilizada para este paso puede tener tamaños cristalinos mayores o menores, la papilla que puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 82°C debería removerse o agitarse a dicho intervalo de temperatura durante un periodo de tiempo mayor o menor. El formulador puede permitir que la solución se agite durante un periodo de tiempo más largo con tal que la cantidad de agua presente se mantenga en el intervalo que oscila desde aproximadamente 28% en peso a aproximadamente 30% en peso de la solución.

En una realización del paso (b), la solución resultante del paso (a) se enfría poco a poco a una temperatura que oscila desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C con agitación continuada mientras se agita o se remueve. Después que la solución alcanza esta temperatura, se mantiene la misma hasta que comienza la cristalización. Una vez iniciada la cristalización, la solución se enfría a una temperatura que oscila desde aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. En una realización, el formulador puede inducir la cristalización por adición de cristales de monohidrato de L-glucosa. En otra realización, el formulador puede permitir que la solución forme núcleos por sí misma.

En realizaciones adicionales, puede añadirse etanol a la solución para aumentar la cristalización. La cantidad de etanol añadida es, por ejemplo, desde aproximadamente 4,5 ml de etanol a aproximadamente 5 ml de etanol por gramo de L-glucosa utilizada en el paso (a). Para procesos que introducen L-glucosa como una mixtura húmeda procedente de un proceso, esta cantidad de etanol se calcula referida a la masa real de L-glucosa introducida en el paso (a). Por ejemplo, en el caso en que se utiliza L-glucosa anhidra como el material de partida, en el paso (a), una realización del proceso descrito utiliza aproximadamente 4,8 ml de etanol por gramo de L-glucosa anhidra disuelto inicialmente en el paso (a). El etanol se añade a cualquier velocidad que permita la formación de cristales prácticamente homogéneos. Sin embargo, el formulador puede adaptar la velocidad de adición de etanol a cualquier velocidad que sea compatible con las condiciones, el equipo, o el tamaño deseado de los cristales.

Después de dejar que ocurra la cristalización, el sólido que se forma puede aislarse en un paso (c) ulterior. El formulador puede utilizar cualesquiera medios disponibles para obtener los cristales, por ejemplo, filtración a vacío, centrifugación, y análogos. Una vez aislados, los cristales pueden lavarse con una décima parte de la cantidad de etanol utilizada para nucleación ulterior, por ejemplo, desde aproximadamente 0,45 ml de etanol hasta aproximadamente 0,5 ml de etanol por gramo de L-glucosa utilizada en el paso (a).

El cristal obtenido puede secarse luego a un vacío de, por ejemplo, al menos aproximadamente 650 mm Hg a una temperatura que oscila desde aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C. Sin embargo, el formulador puede ajustar el vacío y la temperatura para proporcionar condiciones aproximadamente equivalentes.

Composiciones que Contienen L-Azúcares

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden L-azúcares (tales como composiciones que comprenden monohidrato de L-glucosa). Estas composiciones son preferiblemente composiciones farmacéuticas.

En un aspecto, las composiciones comprenden: a) al menos aproximadamente 10% en peso de monohidrato de L-glucosa; y b) uno o más ingredientes adyuvantes. Las composiciones de acuerdo con este aspecto pueden comprender cualquier valor, por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40% hasta al menos aproximadamente 99,999% o más en peso de monohidrato de L-glucosa.

En una realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 50% en peso de monohidrato de L-glucosa. En otra realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 70% en peso de monohidrato de L-glucosa.

En una realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 50% en peso de monohidrato de L-glucosa. En otra realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 70% en peso de monohidrato de L-glucosa. En una realización adicional, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 75% en peso de monohidrato de L-glucosa. En otra realización adicional, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 80% en peso de monohidrato de L-glucosa. En otra realización adicional, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 85% en peso de monohidrato de L-glucosa. En una realización adicional, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 90% en peso de monohidrato de L-glucosa. En otra realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 95% en peso de monohidrato de L-glucosa. En una realización, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 99% en peso de monohidrato de L-glucosa, por ejemplo, al menos aproximadamente 99,9%, al menos aproximadamente 99,99% o al menos aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa.

En ejemplos no limitantes adicionales, las composiciones comprenden aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.9%, aproximadamente 99.99% o aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa, en donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto extremo superior o inferior de un intervalo. Adicionalmente, cualquier valor fraccionario dentro de este intervalo se contempla también, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 25,7%, aproximadamente 44,56%, y aproximadamente 99,98%.

Las composiciones descritas en esta memoria tienen una velocidad de disolución incrementada frente a la L-glucosa anhidra. Las composiciones abarcadas tienen una velocidad de disolución en 100 ml de agua a 25°C de al menos aproximadamente 18 g/min. En una realización adicional, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tiene un grado de solubilidad en 100 ml de agua a 25°C de al menos aproximadamente 23 g/min. En otra realización, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tiene un grado de solubilidad en 100 ml de agua a 25°C de al menos aproximadamente 26 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tienen una tasa de solubilidad en 100 mL de agua a 25°C de al menos aproximadamente 30 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tienen una tasa de solubilidad in 100 mL de agua a 25°C de al menos aproximadamente 45,5 g/min. En otra realización

adicional, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tienen una tasa de solubilidad in 100 mL de agua a 25°C de al menos aproximadamente 60 g/min. En otra realización adicional, la velocidad de disolución de los componentes que contienen monohidrato de L-glucosa tienen una tasa de solubilidad in 100 mL de agua a 25°C de al menos aproximadamente 91 g/min.

5 En realizaciones adicionales, las composiciones descritas en esta memoria pueden tener cualquier velocidad de disolución desde al menos aproximadamente 18 g/min a al menos aproximadamente 91 g/min. Ejemplos no limitantes de velocidades incluyen al menos aproximadamente 18 g/min, al menos aproximadamente 19 g/min., al menos aproximadamente 20 g/min., al menos aproximadamente 21 g/min., al menos aproximadamente 22 g/min., al menos aproximadamente 23 g/min., al menos aproximadamente 24 g/min., al menos aproximadamente 25 g/min., al menos aproximadamente 26 g/min., al menos aproximadamente 27 g/min., al menos aproximadamente 28 g/min., al menos aproximadamente 29 g/min., al menos aproximadamente 30 g/min., al menos aproximadamente 31 g/min., al menos aproximadamente 32 g/min., al menos aproximadamente 33 g/min., al menos aproximadamente 34 g/min., al menos aproximadamente 35 g/min., al menos aproximadamente 36 g/min., al menos aproximadamente 37 g/min., al menos aproximadamente 38 g/min., al menos aproximadamente 39 g/min., al menos aproximadamente 40 g/min., al menos aproximadamente 41 g/min., al menos aproximadamente 42 g/min., al menos aproximadamente 43 g/min., al menos aproximadamente 44 g/min., al menos aproximadamente 45 g/min., al menos aproximadamente 46 g/min., al menos aproximadamente 47 g/min., al menos aproximadamente 48 g/min., al menos aproximadamente 49 g/min., al menos aproximadamente 50 g/min., al menos aproximadamente 51 g/min., al menos aproximadamente 52 g/min., al menos aproximadamente 53 g/min., al menos aproximadamente 54 g/min., al menos aproximadamente 55 g/min., al menos aproximadamente 56 g/min., al menos aproximadamente 57 g/min., al menos aproximadamente 58 g/min., al menos aproximadamente 59 g/min., al menos aproximadamente 60 g/min., al menos aproximadamente 61 g/min., al menos aproximadamente 62 g/min., al menos aproximadamente 63 g/min., al menos aproximadamente 64 g/min., al menos aproximadamente 65 g/min., al menos aproximadamente 66 g/min., al menos aproximadamente 67 g/min., al menos aproximadamente 68 g/min., al menos aproximadamente 69 g/min., al menos aproximadamente 70 g/min., al menos aproximadamente 71 g/min., al menos aproximadamente 72 g/min., al menos aproximadamente 73 g/min., al menos aproximadamente 74 g/min., al menos aproximadamente 75 g/min., al menos aproximadamente 76 g/min., al menos aproximadamente 77 g/min., al menos aproximadamente 78 g/min., al menos aproximadamente 79 g/min., al menos aproximadamente 80 g/min., al menos aproximadamente 81 g/min., al menos aproximadamente 82 g/min., al menos aproximadamente 83 g/min., al menos aproximadamente 84 g/min., al menos aproximadamente 85 g/min., al menos aproximadamente 86 g/min., al menos aproximadamente 87 g/min., al menos aproximadamente 88 g/min., al menos aproximadamente 89 g/min., al menos aproximadamente 90 g/min., al menos aproximadamente y al menos aproximadamente 91 g/min, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto extremo superior o inferior de un intervalo. Adicionalmente, se contempla también cualquier valor fraccionario dentro de este intervalo, por ejemplo, al menos aproximadamente 25,7 g/min, al menos aproximadamente 44,56 g/min, y al menos aproximadamente 73,22 g/min.

Las composiciones descritas pueden comprender uno o más ingredientes adyuvantes. Por "ingrediente adyuvante" se entiende un compuesto químico o especie química que no es monohidrato de L-glucosa. En una realización, el ingrediente adyuvante es L-glucosa anhidra. En otra realización, el ingrediente adyuvante es un estabilizador o un material que asegura la fluidez de la composición. En una realización adicional, el ingrediente adyuvante puede ser cualquier impureza desconocida.

En otra realización adicional, cuando el monohidrato de L-glucosa se prepara de acuerdo con un proceso descrito en esta memoria, y dependiendo de la fuente de L-glucosa utilizada en el paso (a) del proceso descrito en esta memoria, puede estar presente como ingrediente adyuvante una impureza de sacárido, por ejemplo, D- o L-arabinosa o cualquiera de sus formas, D-glucosa o cualquiera de sus formas, D- o L-galactosa o cualquiera de sus formas, ácido D- o L-galacturónico o cualquiera de sus formas, o cualquier otra D- o L-pentosa, D- o L-hexosa, y análogos.

En otra realización adicional, el ingrediente adyuvante puede ser etanol, o cualquier otro disolvente de procesamiento adecuado. Ejemplos no limitantes de disolventes que pueden ser un ingrediente adyuvante incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, dioxano, pentano, isopentano, hexano, heptano, octano, isoctano, benceno, nitrobenzeno, tolueno y xileno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, acetona, metil-etil-cetona, 3-pentanona, nitrometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, dimetil-sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica.

En una realización adicional más, el ingrediente adyuvante puede ser un colorante, ejemplos no limitantes del cual incluyen FD&C Rojo 3, FD&C Rojo 40, FD&C Amarillo 5, FD&C Amarillo 6, FD&C Azul 1, FD&C Azul 2, FD&C Verde 3, dióxido de titanio, Rojo de Raíz de Remolacha, Licopeno, Carotenal, Carotenoico, Extracto de Pimentón, Achiote, Carotenos, Caramelo, Azul Brillante FCF, Indigotina, Rojo Allura AC, Eritrosina, Ponceau, Carmoisina, Amarillo Sunset FCF, Tartrazina, y Cúrcuma.

En otro aspecto, la composición comprende (a) al menos aproximadamente 10% en peso de monohidrato de L-glucosa; y b) L-glucosa anhidra. En realizaciones adicionales, composiciones de acuerdo con este aspecto pueden

comprender cualquier valor, por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40% hasta al menos aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto correspondiente de L-glucosa anhidra.

- 5 En una realización, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 50% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 70% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 75% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 80% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En otra realización adicional, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 85% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En una realización adicional, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 90% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. En otra realización, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 95% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra. . En una realización de este aspecto, las composiciones pueden comprender al menos aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa y el resto de L-glucosa anhidra.

20 Ejemplos no limitantes de cantidades de monohidrato de L-glucosa en las composiciones descritas en esta memoria incluyen aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.9%, aproximadamente 99.99% y aproximadamente 99.999%, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto extremo superior o inferior de un intervalo. Adicionalmente, se contempla también cualquier valor fraccionario dentro de este intervalo, por ejemplo, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 25,7%, aproximadamente 44,56%, y aproximadamente 99,98%.

50 En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria pueden ser resultado de la variación por el formulador de los procedimientos para preparación de monohidrato de L-glucosa y formación así de una composición que puede comprender cualquier cantidad de L-glucosa anhidra. En realizaciones adicionales, el formulador puede preparar una composición que proporciona monohidrato de L-glucosa, pero la composición se guarda o se transporta de una manera tal que la composición se invierte para dar una mezcla de monohidrato de L-glucosa y L-glucosa anhidra.

55 En una realización, la cantidad de L-glucosa anhidra en la composición no es fundamental para la eficiencia (es decir, la velocidad de disolución de la composición) debido a uno o más factores. Por ejemplo, la concentración final de una solución acuosa de la composición es tal que la velocidad de disolución de la L-glucosa anhidra no es un factor limitante. Un ejemplo de esto es la circunstancia en la que la mezcla de monohidrato de L-glucosa y L-glucosa anhidra se formula con un material que tiene una velocidad de disolución mayor. En algunos casos, la mezcla puede formularse con otro ingrediente que tiene un calor de disolución mayor, es decir, $\Delta H > 19$ kJ/mol, requiriendo por tanto calentamiento de la mezcla.

60 En otro aspecto, se describen composiciones para el uso en la limpieza del colon, que comprenden: a) desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,99% en peso de un componente activo, que comprende: i) desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 99,999% en peso de L-glucosa anhidra; y b) el resto de ingredientes adyuvantes.

Una realización adicional de este aspecto se refiere a una composición para uso como laxante, que comprende: a) desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,99% en peso de un componente activo, que comprende: i) desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,999% en peso de L-glucosa anhidra; y b) el resto de ingredientes adyuvantes.

Por "componente activo" como se hace referencia al mismo en este aspecto, se entiende que los ingredientes adyuvantes no se conocen o no se sabe que tengan actividad de limpieza del colon o laxante. Como tales, los ingredientes adyuvantes pueden ser estabilizadores, colorantes, saborizantes, y análogos.

Además de tener una velocidad de disolución rápida en agua, las composiciones descritas pueden tener una solubilidad alta en agua, por ejemplo, una solubilidad en agua de aproximadamente 0,85 g/ml a aproximadamente 1,5 g/ml a 25°C. En otra realización, las composiciones tienen una solubilidad en agua de aproximadamente 0,9 g/ml a aproximadamente 1,2 g/ml a 25 °C. En una realización adicional, las composiciones tienen una solubilidad en agua de aproximadamente 0,92 g/ml a aproximadamente 0,98 g/ml a 25 °C. En otra realización adicional, las composiciones tienen una solubilidad en agua de aproximadamente 0,91 g/ml a aproximadamente 0,93 g/ml a 25 °C.

Una realización adicional de las composiciones descritas se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden: a) desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,99% en peso de un componente sacárido no absorbible, que comprende: i) desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 99,999% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50% en peso de L-glucosa anhidra; y b) uno o más ingredientes farmacéuticamente activos.

Por "componente sacárido no absorbible" se entiende compuestos que no son absorbidos fácilmente por el cuerpo, por ejemplo, L-glucosa o compuestos que tienen sabor dulce, pero que debido a su alto índice de dulzor, no añaden volumen o masa a la composición y por tanto no interfieren con las realizaciones de limpieza del colon. Como tal, aunque se entiende que la L-glucosa no es absorbida, el formulador puede incluir otros ingredientes que tengan la propiedad organoléptica de dulzor deseable, pero que no son absorbidos o que son absorbidos mínimamente por el cuerpo o que están reconocidos como edulcorantes no calóricos. Ejemplos no limitantes de edulcorantes no calóricos incluyen acesulfamo y sales del mismo, aspartamo, neotame, sacarina, sucralosa, estevia, y tagatosa. Adicionalmente, otros azúcares no absorbibles incluyen xilitol y análogos.

Las composiciones pueden incluir además uno o más ingredientes farmacéuticamente activos. Por "ingrediente farmacéuticamente activo" se entiende una sustancia que proporciona un beneficio médico al usuario pero no afecta a la limpieza del colon o las propiedades laxantes de la composición. Por ejemplo, el ingrediente farmacéuticamente activo puede ser una sustancia que alivie la ansiedad. Adicionalmente, el ingrediente activo puede contrarrestar cualquier reacción en el estómago o el esófago debida al ayuno.

En una realización, las composiciones comprenden: i) desde aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de L-glucosa anhidra.

En otra realización, las composiciones comprenden: i) desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de L-glucosa anhidra.

En una realización adicional, las composiciones comprenden: i) desde aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de L-glucosa anhidra.

En otra realización adicional, las composiciones comprenden: i) desde aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) desde aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de L-glucosa anhidra.

En otra realización adicional, las composiciones comprenden: i) aproximadamente 50% en peso de monohidrato de L-glucosa; y ii) aproximadamente 50% en peso de monohidrato de L-glucosa anhidra.

En una realización, las composiciones pueden comprender desde aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos. En una realización adicional, las composiciones de este aspecto pueden comprender desde aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos. En otra realización, las composiciones de este aspecto pueden comprender desde aproximadamente 20% a aproximadamente 90% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos. En una realización adicional, las composiciones de este aspecto pueden comprender desde aproximadamente 30% a aproximadamente 90% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos. En otra realización adicional, las composiciones de este aspecto pueden comprender desde aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos. En

otra realización adicional, las composiciones de este aspecto pueden comprender desde aproximadamente 10% a aproximadamente 70% en peso del o de los componentes farmacéuticamente activos.

5 En diversas realizaciones, el monohidrato de L-glucosa se utiliza en una composición farmacéutica, por ejemplo una composición para uso en limpieza del colon. Por ejemplo, un método de limpieza de colon puede comprender la administración por vía oral a un sujeto en una o más dosis de una composición que comprende una cantidad de uno o más L-azúcares que es mayor que aproximadamente 48 g, en donde uno de los L-azúcares es monohidrato de L-glucosa, o en donde los L-azúcares están constituidos exclusivamente por monohidrato de L-glucosa.

10 Las composiciones para limpieza del colon pueden incluir el L-azúcar en una composición, tal como un producto alimenticio. Por ejemplo, una composición para limpieza del colon en forma de un gel puede incluir una combinación de agua, L-azúcares y un agente gelificante. Agentes gelificantes incluyen, por ejemplo, gelatina, tal como Gelatina Tipo A, 25 Bloom, 50 mallas, de Great Lakes Gelatin, PO Box 917, Grayslake, IL; agar tal como Sigma brand Agar A-7002 Lote 71K0093; y productos disponibles comercialmente que incluyen saborizantes, tales como la mezcla de postres de la marca JELL-O™; y análogos. En un aspecto, pueden hervirse aproximadamente 85 g de JELL-O™ en aproximadamente 130 ml de agua y combinarse con una mezcla de punto de ebullición próximo que contiene 45 ml de L-azúcar diluidos con aproximadamente 65 ml de agua y el saborizante. La incorporación de un agente laxante en un gel se describe, por ejemplo, en la publicación U.S. No. 2004/0071779 A1.

20 Una composición para limpieza del colon y/o un kit para limpieza del colon, como se describen en esta memoria, comprende un L-azúcar que comprende monohidrato de L-glucosa. La composición y/o el kit pueden incluir también uno o más ingredientes adicionales, tales como saborizantes, colorantes, y/o dispersantes. El L-azúcar puede encontrarse en forma de, por ejemplo, una solución, una suspensión, un coloide, una dispersión, una papilla o un gel. Una composición para limpieza del colon puede incluir el L-azúcar en forma sólida, con inclusión de un sólido pulverizado, un sólido granulado, o una o más tabletas. Cuando está presente en forma sólida, el L-azúcar puede ser anhidro, o puede estar presente como un hidrato (v.g., monohidrato), por ejemplo monohidrato de L-glucosa; todas las cantidades de L-azúcares y L-glucosa a que se hace referencia en esta memoria excluyen el agua de hidratación y cualesquiera otros compuestos que puedan estar presentes en la forma específica de L-azúcar utilizada. El L-azúcar puede encontrarse en uno o más envases, tales como botellas, tarrinas, bolsitas, sobres, paquetes, tubos y ampollas.

25 En ciertos aspectos, el L-azúcar está disuelto en agua (u otro líquido comestible). La velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie específica del soluto. Así pues, puede ser ventajoso utilizar polvos muy finos de la forma anhidra de los L-azúcares dado que éstos tienen grandes superficies específicas. Así pues, cuando un sujeto añade agua al L-azúcar anhidro y agita durante unos cuantos minutos, el material se disolverá. No obstante, si un sujeto no agita suficientemente, los sólidos pueden aglomerarse y la velocidad de disolución puede llegar a ser muy lenta.

35 Si bien no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que la razón para este fenómeno es la tolerancia de sobresaturación local de L-glucosa en agua cerca de los cristales cuya disolución está teniendo lugar. Esto da como resultado el crecimiento y la deposición rápidos de cristales de monohidrato de L-glucosa sobre el material anhidro, y una reducción espectacular de la superficie específica global de la que depende la velocidad de disolución.

40 La ventaja del monohidrato de L-glucosa (o análogamente monohidrato de otros L-azúcares) es que no existe ya una transición de formas cristalinas que afecten a la superficie específica global. Si se comienza con una superficie específica alta de monohidrato de L-glucosa, aquéllos pueden añadir agua y aplicar incluso agitación mínima para conseguir una disolución rápida (v.g., dentro de 1 minuto o de este orden). Como tal, en ciertas realizaciones de esta memoria el L-azúcar que se proporciona en los kits se encuentra en la forma de monohidrato.

50 Kits que Contienen L-Azúcares

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a kits que comprenden L-azúcares que comprenden monohidratos de L-glucosa. En una realización, el kit comprende un paquete y una cantidad de un L-azúcar (v.g., monohidrato de L-glucosa) eficaz para limpieza del colon, en el paquete.

55 En una realización adicional, el kit comprende al menos dos dosis separadas de L-azúcar medidas previamente, tales como una primera dosis y una segunda dosis, preferiblemente en envases separados. En algunos ejemplos, el kit puede incluir dos envases de L-azúcar, teniendo cada envase una cantidad de L-azúcar apropiada para combinarse con agua, a fin de formar una primera o segunda dosis administrable por vía oral. En un ejemplo adicional, el L-azúcar puede estar presente como un polvo contenido en dos paquetes, correspondiendo los paquetes a una primera y una segunda dosis de agente de limpieza del colon. En otro ejemplo adicional, el kit puede comprender un envase que contiene una cantidad previamente medida de L-azúcar a la cual puede haberse añadido agua para disolver el L-azúcar hasta un volumen deseado. Un kit puede contener uno, dos o más envases de este tipo. Los kits descritos pueden comprender también instrucciones para preparación de la colonoscopia.

65

En ciertas realizaciones, la cantidad total de L-azúcar en el kit es mayor que 48 g. En realizaciones adicionales, la cantidad total de L-azúcar en el kit es desde mayor que aproximadamente 48 g a aproximadamente 200 g.

5 En otra realización, la primera dosis en el kit comprende al menos 36 g de L-azúcar y una segunda dosis comprende al menos 30 g de L-azúcar. Por ejemplo, la primera dosis en el kit comprende desde aproximadamente 36 g a aproximadamente 80 g de L-azúcar y la segunda dosis comprende desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 80 g de L-azúcar.

10 Una o más toallitas anorrectales pueden estar presentes opcionalmente en el kit. Las toallitas anorrectales pueden estar hechas de cualquier sustrato adecuado tal como tela, papel, o combinaciones de los mismos, y pueden estar humedecidas con una mixtura acuosa que puede incluir uno o más ingredientes activos. Ejemplos de ingredientes activos incluyen un anestésico local tal como hidrocloreto de pramoxina, y un protector tal como glicerina. La mixtura acuosa puede incluir también uno o más ingredientes inactivos, tales como cloruro de cetilpiridinio, ácido cítrico, EDTA disódico, eucaliptol, mentol, octoxinol-9, benzoato de sodio, y citrato de sodio. Las toallitas anorrectales pueden encontrarse en la forma de compresas y análogas, tales como las compresas anorrectales FLEET™ Pain-Relief Pre-Moistened. En un aspecto, se prefieren 4 toallitas envueltas individualmente. Las toallitas anorrectales pueden ser de forma rectangular, teniendo dimensiones de aproximadamente 4 cm por aproximadamente 7 cm. Las toallitas anorrectales pueden estar presentes en el kit en uno o más envases, tales como botellas, tarrinas, bolsitas, sobres, paquetes, tubos, y análogos. Por ejemplo, el kit puede incluir dos paquetes que contienen una o más toallitas anorrectales cada uno. En una realización, el kit incluye al menos dos paquetes de toallitas anorrectales, conteniendo cada paquete dos toallitas anorrectales.

Métodos de Tratamiento

25 En estudios preclínicos, no se apreció metabolismo alguno de L-glucosa en ninguna especie de mamífero estudiada. En ratones, ratas, perros, conejos, y monos, la ruta principal de eliminación de L-glucosa era la excreción urinaria. La restricción de alimento no tenía ningún efecto significativo sobre el metabolismo de la L-glucosa. Un estudio dietético en ratas Sprague-Dawley demostró que no había ninguna evidencia patente de toxicidad por la administración continua de L-glucosa durante 90 días. La dosis máxima tolerada en ratas resultó ser 10% del nivel dietético de L-glucosa.

35 Estudios clínicos han demostrado que la L-glucosa es absorbida moderadamente en el intestino humano. Los resultados de hidrógeno en el aliento en humanos eran comparables con los resultados obtenidos a partir de estudios in vitro, lo que indicaba que las bacterias del colon no metabolizan la L-glucosa. Las rutas principales de eliminación de la L-glucosa en humanos son la excreción fecal y urinaria. No se observó respuesta significativa alguna de glucosa o insulina después de la administración de L-glucosa. Síntomas gastrointestinales superiores suaves tales como vómitos, náusea, eructo/rifling, e hinchamiento se presentaban en una minoría de sujetos. Pero los síntomas eran leves y no interferían con sus actividades diarias. Los sujetos informaron que el sabor de L-glucosa se percibía generalmente como agradable.

40 A pesar de estas propiedades de los L-azúcares ventajosas en líneas generales, no se ha encontrado que los mismos sean satisfactorios como agente de limpieza del colon en diversos tests. Por ejemplo, se condujo un estudio abierto monodosis, históricamente controlado, de una dosis de 24 g de L-glucosa para determinar la seguridad y eficacia de L-glucosa como agente de limpieza del colon antes de la colonoscopia (Raymer et al., "An open-label trial of L-glucosa as a colon-cleansing agent before colonoscopy," *Gastrointest Endosc* 58(1):30-5, 2003). Basándose en los resultados de las colonoscopias, la mayoría de los sujetos (80%) tenían un grado de preparación de la colonoscopia "excelente" o "satisfactorio". Sin embargo, la evaluación exitosa de 80% consignada era menor que la observada con las composiciones convencionales de PEG, que a su vez son menos eficaces que los agentes de limpieza del colon basados en sales fosfato (Hsu et al., "Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation", *Gastrointestinal Endoscopy* 48(3):276-282, 1998). Debe tenerse en cuenta además, que el grado de éxito del 80% consignado es equivalente a un grado de fallo de 20%, que no es aceptable, especialmente cuando se considera que cada colonoscopia fracasada significa posiblemente un diagnóstico equivocado, sin mencionar el importante gasto y los inconvenientes para el doctor y el paciente cuando se reprograma la colonoscopia.

55 Los métodos descritos en esta memoria utilizan composiciones que comprenden L-azúcares en dosis que producen limpieza del colon significativamente mejorada.

60 En una realización, se describen en esta memoria métodos para limpieza del colon que comprenden administrar por vía oral a un sujeto en una o más dosis (v.g., dentro de un periodo de 24 horas) una composición que comprende una cantidad de un L-azúcar que es mayor que aproximadamente 48 g. Por ejemplo, puede administrarse un L-azúcar en una cantidad que oscila desde mayor que aproximadamente 48 g a aproximadamente 200 g del L-azúcar, desde aproximadamente 50 g a aproximadamente 150 g del L-azúcar, desde aproximadamente 60 g a aproximadamente 140 g del L-azúcar, desde aproximadamente 70 g a aproximadamente 130 g del L-azúcar, desde aproximadamente 80 g a aproximadamente 120 g del L-azúcar, or desde aproximadamente 90 g a aproximadamente 110 g del L-azúcar.

En otros ejemplos, puede administrarse un L-azúcar en una cantidad de aproximadamente 49 aproximadamente 50, aproximadamente 51, aproximadamente 52, aproximadamente 53, aproximadamente 54, aproximadamente 55, aproximadamente 56, aproximadamente 57, aproximadamente 58, aproximadamente 59, aproximadamente 60, aproximadamente 61, aproximadamente 62, aproximadamente 63, aproximadamente 64, aproximadamente 65, 5 aproximadamente 66, aproximadamente 67, aproximadamente 68, aproximadamente 69, aproximadamente 70, aproximadamente 71, aproximadamente 72, aproximadamente 73, aproximadamente 74, aproximadamente 75, aproximadamente 76, aproximadamente 77, aproximadamente 78, aproximadamente 79, aproximadamente 80, aproximadamente 81, aproximadamente 82, aproximadamente 83, aproximadamente 84, aproximadamente 85, aproximadamente 86, aproximadamente 87, aproximadamente 88, aproximadamente 89, aproximadamente 90, 10 aproximadamente 91, aproximadamente 92, aproximadamente 93, aproximadamente 94, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98, aproximadamente 99, aproximadamente 100, aproximadamente 101, aproximadamente 102, aproximadamente 103, aproximadamente 104, aproximadamente 105, aproximadamente 106, aproximadamente 107, aproximadamente 108, aproximadamente 109, aproximadamente 110, aproximadamente 111, aproximadamente 112, aproximadamente 113, aproximadamente 114, aproximadamente 115, aproximadamente 116, aproximadamente 117, aproximadamente 118, 15 aproximadamente 119, aproximadamente 120, aproximadamente 121, aproximadamente 122, aproximadamente 123, aproximadamente 124, aproximadamente 125, aproximadamente 126, aproximadamente 127, aproximadamente 128, aproximadamente 129, aproximadamente 130, aproximadamente 131, aproximadamente 132, aproximadamente 133, aproximadamente 134, aproximadamente 135, aproximadamente 136, 20 aproximadamente 137, aproximadamente 138, aproximadamente 139, aproximadamente 140, aproximadamente 141, aproximadamente 142, aproximadamente 143, aproximadamente 144, aproximadamente 145, aproximadamente 146, aproximadamente 147, aproximadamente 148, aproximadamente 149, aproximadamente 150, aproximadamente 151, aproximadamente 152, aproximadamente 153, aproximadamente 154, aproximadamente 155, aproximadamente 156, aproximadamente 157, aproximadamente 158, aproximadamente 159, aproximadamente 160, aproximadamente 161, aproximadamente 162, aproximadamente 163, 25 aproximadamente 164, aproximadamente 165, aproximadamente 166, aproximadamente 167, aproximadamente 168, aproximadamente 169, aproximadamente 170, aproximadamente 171, aproximadamente 172, aproximadamente 173, aproximadamente 174, aproximadamente 175, aproximadamente 176, aproximadamente 177, aproximadamente 178, aproximadamente 179, aproximadamente 180, aproximadamente 181, 30 aproximadamente 182, aproximadamente 183, aproximadamente 184, aproximadamente 185, aproximadamente 186, aproximadamente 187, aproximadamente 188, aproximadamente 189, aproximadamente 190, aproximadamente 191, aproximadamente 192, aproximadamente 193, aproximadamente 194, aproximadamente 195, aproximadamente 196, aproximadamente 197, aproximadamente 198, aproximadamente 199, o 35 aproximadamente 200 g del L-azúcar, donde cada uno de los valores indicados puede formar un punto extremo superior o inferior de un intervalo de dosificación.

Se describen también en esta memoria métodos para limpieza del colon que comprenden administrar una primera dosis de una composición que comprende un L-azúcar y después una segunda dosis de una composición que comprende un L-azúcar. Por ejemplo, puede administrarse una primera dosis que comprende al menos 40 aproximadamente 36 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende al menos aproximadamente 30 g del L-azúcar, una primera dosis que comprende desde aproximadamente 36 g a aproximadamente 80 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 80 g del L-azúcar, una 40 primera dosis que comprende desde aproximadamente 40 g a aproximadamente 60 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende desde aproximadamente 40 g a aproximadamente 60 g del L-azúcar, una primera dosis que 45 comprende desde aproximadamente 45 g a aproximadamente 55 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende desde aproximadamente 45 g a aproximadamente 55 g del L-azúcar, una primera dosis que comprende desde aproximadamente 40 g a aproximadamente 50 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 40 g del L-azúcar, or una primera dosis que comprende al menos 50 aproximadamente 48 g del L-azúcar y una segunda dosis que comprende al menos aproximadamente 48 g del L-azúcar.

En ciertas realizaciones, la segunda dosis se administra al menos aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, o aproximadamente 12 horas después de la primera 55 dosis.

En ciertas realizaciones de los métodos descritos en esta memoria, el L-azúcar es L-glucosa. En otras realizaciones de los métodos descritos en esta memoria, el L-azúcar es monohidrato de L-glucosa.

En una realización, los métodos descritos en esta memoria incluyen administrar una primera dosis que comprende 60 aproximadamente 48 g de L-glucosa (que es equivalente a aproximadamente 52,8 g de monohidrato de L-glucosa) y una segunda dosis que comprende aproximadamente 48 g de L-glucosa (o aproximadamente 52,8 g de monohidrato de L-glucosa). Preferiblemente, la primera y la segunda dosis son soluciones acuosas de la L-glucosa.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición de L-azúcar que comprende monohidrato de 65 L-glucosa para uso en un método para limpieza del colon en un sujeto que se somete a una colonoscopia, que incluye administrar al sujeto una solución acuosa que contiene aproximadamente 52,8 g de monohidrato de L-

glucosa (que es equivalente a aproximadamente 48 g de L-glucosa activa) la noche anterior a la colonoscopia, y administrar al sujeto una solución acuosa que contiene aproximadamente 52,8 g de monohidrato de L-glucosa durante la mañana de la colonoscopia, pero antes de la misma.

5 En realizaciones adicionales, cada dosis de monohidrato de L-glucosa se disuelve en 236,59 ml (8 onzas) de agua antes de la administración al sujeto.

10 En una realización, la primera dosis de monohidrato de L-glucosa se administra aproximadamente a las 6 de la tarde anterior a la colonoscopia. En otra realización, la segunda dosis de monohidrato de L-glucosa se administra aproximadamente a las 6 de la mañana el día de la colonoscopia. En una realización adicional, la primera dosis de monohidrato de L-glucosa se administra aproximadamente a las 6 de la tarde anterior a la colonoscopia y la segunda dosis de monohidrato de L-glucosa se administra aproximadamente a las 6 de la mañana el día de la colonoscopia.

15 En realizaciones adicionales, la administración de una composición que comprende un L-azúcar puede realizarse disolviendo la composición que comprende el L-azúcar en agua (u otro comestible) y realizando la administración por vía oral. Alternativamente, tableta(s), cápsula(s), bolsitas, polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones, o soluciones en agua u otros medios no acuosos pueden ser ingeridas por o administradas a un sujeto. Pueden utilizarse espesantes, saborizantes, diluyentes, emulsionantes, adyuvantes de dispersión o aglomerantes. Las composiciones descritas pueden administrarse también por enema.

20 Los ejemplos que siguen son meramente ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno, dado que muchas variaciones y equivalentes que están abarcadas por la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica después de la lectura de la presente descripción.

25 EJEMPLOS

Preparación de monohidrato de L-glucosa

30 Se disuelve L-glucosa (144 kg, 800 moles) en agua (600 l) en una vasija herméticamente cerrada y se reduce la presión en aproximadamente 700 mm Hg. La solución se calienta a menos de aproximadamente 65°C y el contenido de agua se reduce a aproximadamente 28% hasta aproximadamente 30% en peso. La solución se calienta luego a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 82°C y se mantiene hasta que se disuelven los sólidos observados. La solución se enfría luego gradualmente y se mantiene a una temperatura de
35 aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C hasta que ocurre la cristalización. Una vez iniciada la cristalización, la solución se enfría ulteriormente a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C con agitación continuada. Se deja que continúe la cristalización durante aproximadamente 12 horas. Se añade durante aproximadamente 30 minutos etanol (700 l) que se ha desnaturalizado con isopropanol.

40 Después de aproximadamente 90 minutos, la papilla de cristales resultante se centrifuga y se recoge el sólido, se lava con etanol desnaturalizado (70 l) y se transfiere a un secador de bandejas. Los cristales se secan a un vacío de al menos aproximadamente 650 mm Hg a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C para proporcionar 110 kg (rendimiento 69,4%) de monohidrato de L-glucosa. El análisis de agua según Karl Fischer del producto final encontró que había aproximadamente 9% de agua presente, afirmando con ello que se trataba de
45 monohidrato de L-glucosa. La L-glucosa remanente puede reciclarse para obtener monohidrato de L-glucosa adicional.

Ejemplos de Composición de Monohidrato de L-Glucosa

50 Lo siguiente son composiciones ilustrativas no limitantes que contienen monohidrato de L-glucosa. Lo que sigue son composiciones sólidas que se disuelven en 100 ml para constituir una composición de limpieza del colon y/o laxante. Las cantidades que siguen se expresan en gramos.

Ejemplos de Composición 1-5

55

Ingredientes	1	2	3	4	5
Monohidrato de L-glucosa	48	48	48	48	48
L-glucosa anhidra	--	0,05	0,075	0,1	0,125

Ejemplos de Composición 6-10

Ingredientes	6	7	8	9	10
Monohidrato de L-glucosa	50	50	50	50	50

ES 2 447 820 T3

Ingredientes	6	7	8	9	10
L-glucosa anhidra	--	0,05	0,075	0,1	0,125

Ejemplos de Composición 11-15

Ingredientes	11	12	13	14	15
Monohidrato de L-glucosa	60	60	60	60	60
L-glucosa anhidra	--	0,075	0,1	0,125	0,15

5 Ejemplos de Composición 16-20

Ingredientes	16	17	18	19	20
Monohidrato de L-glucosa	70	70	70	70	70
L-glucosa anhidra	--	0,075	0,1	0,125	0,15

Ejemplos de Composición 21-25

Ingredientes	21	22	23	24	25
Monohidrato de L-glucosa	80	80	80	80	80
L-glucosa anhidra	--	0,1	0,125	0,15	0,175

10 Ejemplos de Composición 26-30

Ingredientes	26	27	28	29	30
Monohidrato de L-glucosa	90	90	90	90	90
L-glucosa anhidra	--	0,1	0,125	0,15	0,175

15 El monohidrato de L-glucosa puede tener un grado de solubilidad que aumenta con la temperatura creciente. Como tales, las composiciones que comprenden monohidrato de L-glucosa pueden ser calentadas por el usuario para aumentar la velocidad de disolución.

20 Lo que sigue describe métodos para determinación de la velocidad de disolución incrementada de las composiciones que comprenden monohidrato de L-glucosa.

25 En vasos de precipitados separados de 600 ml se carga monohidrato de L-glucosa (53 g) y L-glucosa anhidra (48 g). Cada muestra comprende aproximadamente una cantidad equivalente de L-glucosa basada en peso. Con cuidado, a fin de evitar agitación y mezcladura, se añade a cada vaso agua bidestilada (240 ml). En un ejemplo, la solución se agita inmediatamente después de la adición de agua. En un segundo ejemplo, las soluciones se dejan en reposo durante 5 minutos antes de la agitación. La agitación se condujo de una manera que duplicaba el modo en que se espera que un consumidor agite una muestra antes de utilizarla. La tabla que sigue resume estos experimentos, que se realizaron por duplicado.

Muestra	Tiempo ⁴	Observaciones
Monohidrato de L-glucosa ¹	Retardo nulo	La muestra se disolvió totalmente después de 2,5 minutos de agitación. Se observaban varias aglomeraciones de sólidos al cabo de 1 minuto. La solución final era clara, incolora y homogénea
Monohidrato de L-glucosa ¹	Retardo de 5 minutos	La muestra se disolvió totalmente después de 2,5 minutos de agitación. Se observaban varias aglomeraciones de sólido al cabo de 1 minuto. La solución final era clara, incolora y homogénea
Monohidrato de L-glucosa	Retardo nulo	La muestra se disolvía completamente después de 2 minutos de agitación. La solución final era clara, incolora y homogénea
Monohidrato de L-glucosa ²	Retardo de 5 minutos	La muestra se disolvía completamente después de 1 minuto de agitación. La solución final era clara, incolora y homogénea

L-glucosa anhidra ³	Retardo nulo	La mayor parte de la muestra se disolvía después de 5 minutos de agitación. La solución era clara con partículas insolubles latentes presentes
L-glucosa anhidra ³	Retardo de 5 minutos	El material se aglomeraba en una masa dura durante el retardo temporal. La mayor parte de la muestra se disolvía después de 8 minutos de agitación. Resulta una solución clara con partículas insolubles latentes presentes.
<p>1. Muestra obtenida de Danisco Inc., Lote # Mil-S5-110408A. 2. Muestra obtenida de Arch Pharmalabs Lmted., Lote # VLLGC-017090001. 3. Muestra obtenida de Danisco Inc., Lote # Del-S5-190208A. 4. Las muestras con retardo nulo se agitan inmediatamente de una manera coherente con la práctica de los usuarios, es decir, el uso de una cuchara o varilla de agitación. Las muestras con un retardo temporal no se agitan hasta el final del retardo temporal.</p>		

Debido a la velocidad de disolución aumentada del monohidrato de L-glucosa, el mismo puede utilizarse para formulaciones en las que se desea una disolución rápida de los ingredientes de la composición. Por ejemplo, el monohidrato de L-glucosa puede formularse en una composición que se ingiere por vía oral para limpieza del colon. La composición puede ser utilizada por el usuario o por personal médico. La composición para limpieza del colon puede incluir el monohidrato de L-glucosa en forma sólida, incluyendo un sólido pulverizado, un sólido granulado, o una o más tabletas. Cuando está presente en forma sólida, el monohidrato de L-glucosa puede encontrarse en uno o más envases, tales como botellas, tarrinas, bolsitas, sobres, paquetes, tubos y ampollas.

10 Escalas de Preparación Intestinal

La Sociedad Americana para Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y el Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Gastroenterología sobre Calidad en la Endoscopia ha publicado orientaciones para documentación de procedimiento que incluyen una recomendación a fin de evaluar la calidad de la limpieza intestinal en todos informes de colonoscopia (Rex et al. "Quality Indicators for Colonoscopy", Am J Gastroenterol 101: 873-85, 2006). Lamentablemente, no existe ningún estándar de ámbito industrial global para evaluar la adecuación de la preparación del intestino para colonoscopia. Las escalas publicadas con anterioridad difieren en grado significativo en su diseño (global frente a segmentario), sistema de registro (por categorías frente a numérico), y de aplicación (antes o después del lavado y limpieza). Las ventajas y desventajas de cada método de registro se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas teóricas de los sistemas de registro de la preparación intestinal

	Ventajas	Desventajas
Diseño		
Global	<ul style="list-style-type: none"> ● Fácil de utilizar ● Fácil de entender 	<ul style="list-style-type: none"> ● Es difícil tener en cuenta las diferencias segmentarias en la limpieza
Segmentario	<ul style="list-style-type: none"> ● Tiene en cuenta las diferencias segmentarias en la calidad de limpieza que se presentan con todas las preparaciones ● Permite el estudio independiente de la limpieza correcta del colon, un factor postulado en los cánceres de colon desaparecidos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Más complejo ● Expuesto a validación por revisión de videocinta si no se designan los segmentos
Sistema de registro		
Categorico	<ul style="list-style-type: none"> ● Fácil de entender ● Lenguaje estándar de "excelente" + "satisfactorio" considerado generalmente como preparación satisfactoria en la literatura 	<ul style="list-style-type: none"> ● Definiciones variables de "excelente", "satisfactorio", "aceptable", y "deficiente" prohíben las comparaciones de pruebas cruzadas
vas		
Numérico	<ul style="list-style-type: none"> ● Fácil de analizar estadísticamente 	<ul style="list-style-type: none"> ● No descriptivo ● Requiere un umbral numérico arbitrario para determinar la adecuación o inadecuación ● Diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas en el registro numérico podrían no ser clínicamente significativas
Aplicación		
Antes de lavado/aspiración	<ul style="list-style-type: none"> ● Refleja efectos purgantes de la preparación intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> ● Falla en el reconocimiento de la facilidad de aclaramiento de fluido o heces residuales

Después del lavado/aspiración	<ul style="list-style-type: none"> • Refleja la capacidad del colonoscopista para examinar la mucosa del colon, un punto crítico final 	<ul style="list-style-type: none"> • No tiene en cuenta el tiempo invertido en el aclaramiento del colon, un factor importante de la eficiencia
-------------------------------	---	--

5 Históricamente, los fabricantes de preparaciones intestinales han pasado sus propias y singulares escalas en evaluar la adecuación de la limpieza del colon en las pruebas clínicas frente a frente. Estas escalas difieren ampliamente en sus diseños, haciendo imposible las comparaciones de pruebas cruzadas. Adicionalmente, la falta de definiciones fiables validadas de descripciones de limpieza del colon por categorías (es decir, "excelente", "satisfactorio", "aceptable", y "deficiente") hace que cualquier orientación en cuanto a documentación de la adecuación de una preparación intestinal sea prácticamente imposible de realizar.

10 Los Solicitantes se han basado en una combinación de una escala de categorías de 4 puntos y un sistema de registro segmentario numérico para evaluar la calidad de la limpieza del intestino (Balaban et al. "Low volume bowel preparation for colonoscopy: randomized, endoscopist-blinded trial of liquid sodium phosphate versus tablet sodium phosphate," Am J Gastroenterol 98:827-32, 2003). La escala básica de 4 puntos, conocida como la Evaluación Global de la Preparación (GPA), es esencialmente la misma que la escala original utilizada en la primera prueba controlada y aleatorizada de PHOSPHO-SODA™ como agente de limpieza del intestino publicada en 1990 por Vanner, et al. ("A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) en la preparación de pacientes para colonoscopia," Am J Gastroenterol 85: 422-7, 1990). El sistema de registro numérico, conocido como el Registro de Heces Residuales (RSS), es un instrumento de registro segmentario continuamente variable y promediado que evalúa tanto la cantidad como la consistencia de las heces residuales antes de la aspiración (una medida de la actividad purgante del régimen de limpieza de 20 el intestino) así como el porcentaje de la pared intestinal observado después de lavado y limpieza (una medida del último punto extremo para el éxito de la preparación intestinal). Las dos escalas se muestran a continuación.

Evaluación Global de la Preparación

25 Excelente = colon limpio o pequeño volumen de líquido claro
 Satisfactorio = volumen moderado a grande de líquido claro a semiclavo
 Aceptable = algunas heces semisólidas aspiradas o que se eliminan por lavado
 Deficiente = heces semisólidas o sólidas imposibles de ser aspiradas o eliminadas por lavado

30 Registro de Heces Residuales

Las variables de eficacia incluyen evaluación de la cantidad y consistencia de las heces en el intestino y el porcentaje de pared intestinal visualizado. Se realizan evaluaciones segmentarias a nivel del recto, colon descendente, colon transverso, colon ascendente, y ciego de acuerdo con las escalas siguientes.

Cantidad de Heces:	Consistencia de las Heces:	Porcentaje de Pared Visualizado:
0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = >95%
1 = Mínima	1 = Líquido amarillo claro	1 = 85% a 94%
2 = Pequeña	2 = Líquido turbio	2 = 75% a 84%
3 = Moderada	3 = Heces particuladas	50% a 74%
4 = Grande	4 = Heces sólidas	4 = <50%

40 La cantidad y consistencia de las heces se registra antes de lavado y aspiración, mientras que el porcentaje de pared intestinal visualizado se registra después de lavado y aspiración. La suma de las tres evaluaciones constituye el registro para cada segmento. La RSS final se determina por cálculo de un valor medio de los registros para todos los segmentos observados. Si la colonoscopia no procede a lo largo de las 5 secciones del colon, el segmento en el que terminó la colonoscopia y la razón para la terminación se anotan, y los segmentos se evalúan tal como se observan hasta dicho punto.

45 La escala GPA incluye imágenes colonoscópicas representativas de cada grado de limpieza como ayuda visual. Se ha demostrado que la GPA de 4 puntos tiene un alto grado de correlación estadística con la RSS segmentaria ($r = -0,76, p < 0,001$) (Balaban et al. Am J Gastroenterol 98:827-32, 2003).

50 Las evaluaciones de preparación intestinal descritas en los Ejemplos que siguen emplearon dos escalas para describir la cantidad y consistencia de heces residuales así como la capacidad del endoscopista para aclarar las heces para examen completo. Ciertos elementos del método de registro se completaron antes de la aspiración y lavado y reflejaban la aptitud de la preparación intestinal para proporcionar una preparación seca y limpia, que es ventajosa para minimizar el tiempo de lavado y aspiración adicionales durante el examen. Los otros elementos se completaron después de aspiración y lavado, y reflejaban la posibilidad de examinar completamente el colon.

55 Otras escalas de preparación intestinal publicadas concentran su atención exclusivamente en la visualización del colon o en una descripción de heces residuales, pero no permiten la evaluación independiente de cada uno de estos elementos. Adicionalmente, la ausencia de un componente segmentario en algunas escalas impide evaluaciones

importantes de la eficacia relativa de la limpieza en el colon derecho e izquierdo, una consideración para los endoscopistas.

Modificaciones incrementales del lenguaje de las escalas GPA y RSS por docenas de investigadores a lo largo de los últimos 7 años han dado como resultado descripciones que están exentas de la ambigüedad que dificulta la utilidad de otras escalas. Como ejemplo, la escala empleada por Raymer et al. incluye una descripción de "pequeños bits de fluido fecal adherente" en la categoría de Excelente; no está claro si "bits" se refiere a un componente sólido, como podría esperarse, o un componente líquido que se describe por el término "fluido". Debe tenerse en cuenta que no son permisibles heces sólidas en ninguno de los registros Excelente o Satisfactorio utilizados en los ejemplos que siguen, lo que indica que la escala utilizada en los ejemplos siguientes es más rigurosa.

El método de la Solicitante para evaluación de la limpieza del intestino, que incluye la Evaluación Global de la Preparación y el Registro de Heces Residuales, aborda elementos singulares y complementarios de limpieza del intestino para colonoscopia. Utilizando ambas escalas, el método permite un análisis completo de aclaramiento fecal, con inclusión de la facilidad con la que puede conseguirse un examen colonoscópico completo. Comparado con otros sistemas de registro publicados, el método de la Solicitante es más riguroso en su lenguaje y más completo en su descripción de la adecuación de una preparación intestinal.

Ejemplo Comparativo 1

Se realizó un estudio multicentro, doble ciego, y de determinación del intervalo de dosificación para evaluar la eficacia y seguridad de L-glucosa como agente de limpieza del colon antes de la colonoscopia. Las dosis utilizadas en este estudio fueron 12 g, 16 g, 20 g, y 24 g. La evaluación de las preparaciones se basó en la escala utilizada en Hsu et al., "Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation," *Gastrointestinal Endoscopy* 48(3):276-282, 1998, en donde pequeños bits de material fecal en el colon se permitían en un registro de "Excelente". Así pues, los experimentos a la dosis de 24 g eran similares a los experimentos a dosis máxima de Raymer et al. Los resultados indicaban que L-glucosa en dosis simples dentro de estos intervalos no era aceptable como agente de limpieza del colon.

Ejemplo Comparativo 2

Se realizó un estudio aleatorizado y doble ciego diseñado para determinar la eficacia clínica de L-glucosa como preparación intestinal antes de la colonoscopia. Se evaluaron tres regímenes de dosis: 24 g por la tarde exclusivamente, 30 g por la tarde exclusivamente, y 24 g por la tarde seguidos por 12 g por la mañana (36 g en total). En este caso, se utilizó la escala GPA de la Solicitante descrita en esta memoria para evaluar las preparaciones. En este estudio, las dos dosis administradas sólo por la tarde (24 g y 30 g) se suspendieron por falta de eficacia. Este estudio demostró que L-glucosa administrada como una dosis dividida tenía mayor eficacia clínica de limpieza del colon. De hecho, el protocolo de dosis dividida era estadísticamente superior al protocolo de una sola dosis: la GPA mostraba una diferencia significativa en eficacia ($p < 0,001$) entre una dosis dividida comparada con el protocolo de dosis simple. La eficacia clínica (definida como una combinación de evaluaciones "excelente" y "satisfactoria" para el protocolo de dosis divididas era 19/27 (70%), comparada con 7/31 (23%) en el protocolo de una sola dosis ($p < 0,001$). Los eventos adversos consignados comúnmente estaban por regla general ausentes o eran suaves, y no había cambio clínicamente significativo alguno en los resultados de los tests de laboratorio. Prácticamente la totalidad de los sujetos informaban que la solución de limpieza de L-glucosa era fácil y cómoda de utilizar. El sabor se evaluaba favorablemente como muy agradable a relativamente agradable. La tolerancia global a la preparación intestinal se evaluaba como satisfactoria o muy satisfactoria y la mayoría de los sujetos informaban que estaban dispuestos a repetir el régimen.

Como se ha indicado arriba en la descripción de la escala GPA de la Solicitante, el criterio para determinación de si una preparación se juzgaba "excelente" o "satisfactoria" se definía respectivamente como "colon limpio o pequeño volumen de líquido claro" o "volumen moderado a grande de líquido claro a semiclaro". Estos criterios son más severos que el sistema de evaluación utilizado por Raymer et al. arriba descrito, dado que las evaluaciones "excelente" y "satisfactorio" de Raymer se definían respectivamente como "no más de pequeños bits de fluido fecal adherente" y "pequeñas cantidades de heces o fluido que no interfieren con el examen". Así pues, la evaluación "excelente" de Raymer podría probablemente no calificarse ni siquiera como evaluación "satisfactoria" en la escala GPA de la Solicitante.

Ejemplo 2

Este estudio abierto, de dos sitios empleaba un diseño de escalación de la dosis que utilizaba 3 dosis divididas de L-glucosa (24 g/24 g, 36 g/36 g, y 48 g/48 g). Las dosis se administraban la noche anterior y por la mañana de una colonoscopia programada. El estudio se condujo en instalaciones de Fase I para controlar respecto a la administración de L-glucosa y la adherencia al régimen dietético y de hidratación.

Tres grupos de dosis de 24 sujetos se dividieron uniformemente entre hombres y mujeres para cada grupo. Se inscribieron los sujetos que estaban programados para sufrir una colonoscopia electiva, que cumplían los criterios de

entrada en el estudio, y que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Los sujetos de estudio que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los criterios de exclusión se inscribieron en el primer grupo de dosis mínima. Cada sujeto observaba una dieta y régimen de hidratación estrictos como parte de la administración de la medicación de estudio.

El farmacéutico del sitio preparó la preparación de L-glucosa basada en el manual de preparación proporcionado de la medicación de estudio. Cada sujeto, con indiferencia del grupo de dosis, recibió la dosis de 236,59 ml (8 onzas) de agua, que debía consumirse dentro de un periodo de 10 minutos. Los grupos de dosis procedieron en una modalidad de escalación de dosis que se iniciaba con la dosis mínima (24 g/24 g) y aumentaba de acuerdo con un árbol de decisiones de escalación de la dosis.

El médico que realizó las colonoscopias utilizó la escala GPA de la Solicitante para evaluar la calidad de la preparación intestinal como antes de la aspiración y el lavado. Si la colonoscopia no procedía a lo largo del colon hasta el ciego por razones anatómicas o médicas, y no debido a heces retenidas, la localización en la que terminó la colonoscopia se anotó y se evaluó la preparación como examinada hasta dicho punto. Cuando la colonoscopia no procedía a lo largo del colon hasta el ciego por razones de preparación intestinal inadecuada, debido a la presencia de heces retenidas, la GPA se evaluó como "deficiente".

El Registro de Heces Residuales (RSS) arriba descrito se utilizó también para evaluar la limpieza del intestino en cada uno de los 5 segmentos del intestino (recto, colon descendente, colon transversal, colon ascendente, y ciego). Como se ha indicado, las evaluaciones incluían la cantidad de heces presente, la consistencia de las heces, y el porcentaje estimado de la pared intestinal visualizado en cada segmento.

Por razones de preparación inadecuada del intestino, las secciones del intestino que no se examinaron directamente durante la colonoscopia se evaluaron como "deficientes" en la totalidad de las tres medidas enumeradas anteriormente.

Se inscribieron un total de 24 sujetos en cada uno de los tres grupos de dosis. La totalidad de los 72 sujetos se incluyeron en las poblaciones propuestas de tratamiento (ITT) y de seguridad.

Había 23 (95,8%) sujetos en cada grupo de dosis que tuvieron una colonoscopia completa (el endoscopista fue capaz de alcanzar el nivel del ciego). Los valores medios (SD) de las GPAs eran 3,29 (0,81) para el grupo de dosis 24 g/24 g, 3,42 (0,83) para el grupo de dosis 36 g/36 g, y 3,88 (0,45) para el grupo de dosis 48 g/48 g. Los registros GPA se evaluaron como "excelentes" para al menos la mitad de los sujetos en cada uno de los 3 grupos de dosis que incluían 12 (50,0%) sujetos en el grupo de dosis 24 g/24 g, 14 (58,3%) sujetos en el grupo de dosis 36 g/36 g, y 22 (91,7%) sujetos en el grupo de dosis 48 g/48 g. Sólo 1 (4,2%) sujeto en el grupo de dosis 36 g/36 g tuvo un registro GPA que se evaluó como "deficiente". La Tabla 2 resume los resultados GPA.

Tabla 2: Sumario de la Evaluación Global de la Preparación por Grupo de Dosis (Población Propuesta de Tratamiento)

	Grupo de 24 g/24 g (n = 24)	Grupo de 36 g/36 g (n = 24)	Grupo de 48 g/48 g (n = 24)	Total (N = 72)
Evaluación Global de la Preparación				
N	24	24	24	72
Media (SD)	3,29 (0,81)	3,42 (0,83)	3,88 (0,45)	3,53 (0,75)
Mediana	3,50	4,00	4,00	4,00
Min, Max	2,00, 4,00	1,00, 4,00	2,00, 4,00	1,00, 4,00
Excelente	12 (50,0)	14 (58,3)	22 (91,7)	48 (66,7)
Satisfactoria	7 (29,2)	7 (29,2)	1 (4,2)	15 (20,8)
Aceptable	5 (20,8)	2 (8,3)	1 (4,2)	8 (11,1)
Deficiente	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (1,4)
SD = desviación estándar, Min = mínimo, Max = máximo. Nota: Los porcentajes están basados en el número de sujetos en cada grupo de dosis.				

Había 30 (96,8%) sujetos en el Sitio 01 y 39 (95,1%) sujetos en el Sitio 02 que tuvieron una colonoscopia completa. La GPA media (SD) era 3,68 (0,75) para el Sitio 01 y 3,41 (0,74) para el Sitio 02. Los registros GPA se evaluaron

como "excelentes" para más de la mitad de los sujetos en el Sitio 01 (25 sujetos, 80,7%) y el Sitio 02 (23 sujetos, 56,1%). Sólo 1 (3,2%) sujeto en el Sitio 01 tenía un registro GPA que se evaluó como "deficiente".

5 Los resultados del análisis de eficacia demostraron lo siguiente. Los registros GPA se calificaron de "excelentes" para al menos la mitad de los sujetos en los tres grupos de dosis que incluían 12 (50,0%) sujetos en el grupo de dosis 24 g/24 g, 14 (58,3%) sujetos en el grupo de dosis 36 g/36 g, y 22 (91,7%) sujetos en el grupo de dosis 48 g/48 g. Había 23 (95,8%) sujetos en cada grupo de dosis que tuvieron una colonoscopia completa. La dosis que alcanzó la eficacia máxima era la dosis 48 g/48 g, basada en el alto porcentaje de exámenes "excelentes" observado en ambos sitios, respaldado por el tiempo más corto para el primer movimiento acuoso del intestino. Adicionalmente, 10 la dosis 48 g/48 g proporcionaba una limpieza más robusta del intestino, basada en el mayor porcentaje de exámenes "excelentes"; a las dosis menores había diferencias en las evaluaciones GPA, lo que demostraba una limpieza menos robusta del intestino. Los resultados indican que las dosis divididas mayores que 36 g/36 g dan como resultado una limpieza significativamente mejor del colon que las dosis divididas más bajas, y especialmente las dosis simples más bajas. Adicionalmente, cuando se tienen en cuenta los criterios más exigentes utilizados en este estudio para evaluar los resultados de la preparación (es decir, las escalas GPA y RSS), los resultados 15 obtenidos son aún más espectaculares.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin desviarse del alcance de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes 20 para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descritas en esta memoria. Se entenderá que la memoria descriptiva y los ejemplos deben considerarse únicamente como ilustrativos, indicándose el alcance y espíritu verdaderos de la invención por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Monohidrato de L-glucosa.
- 5 2. El monohidrato de L-glucosa de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende uno o más picos característicos a 9,24, 18,46, 19,78, 20,24 y 28,36 \pm 0,2 grados 2θ .
3. El monohidrato de L-glucosa de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos característicos a 9,24, 18,46, 19,78, 20,24 y 28,36 \pm 0,2 grados 2θ .
- 10 4. El monohidrato de L-glucosa de la reivindicación 1, que tiene una rotación óptica de -52,5 a -53,3 grados, calculada con referencia a L-glucosa anhidra.
- 15 5. El monohidrato de L-glucosa de la reivindicación 1, que tiene una pureza de al menos 99%.
6. Un proceso para preparación de monohidrato de L-glucosa, que comprende (a) adición de L-glicina a agua y calentamiento a presión reducida, y (b) enfriamiento de la solución resultante para formar monohidrato de L-glucosa.
- 20 7. Monohidrato de L-glucosa preparado por un proceso según la reivindicación 6.
8. Una composición que comprende al menos 50% en peso de monohidrato de L-glucosa y uno o más ingredientes adyuvantes.
- 25 9. Una composición que comprende: a) al menos 50% en peso de monohidrato de L-glucosa; y b) L-glucosa anhidra.
10. La composición según la reivindicación 9, que comprende al menos 75% en peso de monohidrato de L-glucosa.
- 30 11. La composición según la reivindicación 9, que comprende al menos 95% en peso de monohidrato de L-glucosa.
12. La composición según la reivindicación 9, que comprende al menos 99% en peso de monohidrato de L-glucosa.
- 35 13. Un método para limpieza del colon que comprende administrar a un sujeto en una o más dosis una composición que comprende una cantidad de un L-azúcar que es mayor que 48 g en donde dicho L-azúcar comprende monohidrato de L-glucosa.
- 40 14. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad de un L-azúcar es de 48 g a 200 g.
15. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad de un L-azúcar es de 60 g a 140 g.
- 45 16. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad de un L-azúcar es de 90 g a 110 g.
17. El método de la reivindicación 13, en donde la administración comprende administrar una primera dosis de la composición que comprende el L-azúcar y una segunda dosis de la composición que comprende el L-azúcar.
- 50 18. El método de la reivindicación 17, en donde la primera dosis comprende al menos aproximadamente 48 g del L-azúcar, y la segunda dosis comprende al menos 48 g del L-azúcar.
19. El método de la reivindicación 17, en donde la primera dosis se administra la noche antes que el sujeto se someta a una colonoscopia, y la segunda dosis se administra la mañana de la colonoscopia, pero antes de la misma.
- 55 20. El método de la reivindicación 17, en donde cada dosis de monohidrato de L-glucosa se disuelve en 236,59 ml (8 onzas) de agua.
- 60 21. Un kit de limpieza del colon que comprende un paquete y una cantidad de un L-azúcar eficaz para limpieza del colon en el paquete, en donde la cantidad de L-azúcar comprende una primera dosis previamente medida y una segunda dosis previamente medida y en donde el L-azúcar comprende monohidrato de L-glucosa.
22. El kit de la reivindicación 21, en donde la cantidad total del L-azúcar es mayor que 48 g.