

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2014 PCT/KR2014/008892**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15056896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2014 E 14853287 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2926807**

54 Título: **Composición de lavado intestinal**

30 Prioridad:

17.10.2013 KR 20130124072
22.11.2013 KR 20130143118

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2017

73 Titular/es:

KANG, YOON SIK (25.0%)
A-4302 15 Seochojungang-ro
Seocho-gu, Seoul 137-919, KR;
SHIN, CHUNG YOON (25.0%);
KANG, HYUN SUK (25.0%) y
KANG, HYUN YEE (25.0%)

72 Inventor/es:

KANG, YOON SIK;
SHIN, CHUNG YOON;
KANG, HYUN SUK y
KANG, HYUN YEE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 773 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

Composición de lavado intestinal

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una preparación de lavado intestinal. Más en particular, la presente invención se refiere a una preparación de lavado intestinal novedosa que comprende altas concentraciones de un alcohol de azúcar específico y ácido ascórbico con el fin de mejorar la facilidad de administración reduciendo la dosis total y, aun así mejorando la eficacia de lavado intestinal al tiempo que garantiza la seguridad.

Antecedentes de la invención

De acuerdo con los informes de la World Cancer Research Fund Internacional, el cáncer de colon es el tercer cáncer más común en todo el mundo con una incidencia del cáncer de colon durante el año 2012 que se estima en 1,4 millones en todo el mundo y se espera que sea de 2,4 millones en el año 2035. Para el diagnóstico de cáncer de colon, la colonoscopia es esencial. Por otra parte, la colonoscopia es muy importante porque el cáncer de colon se puede prevenir si durante la colonoscopia se detectan y se retiran los pólipos en el colon, que se considera que son la fuente del cáncer de colon.

Para un examen de colonoscopia preciso, es esencial el lavado intestinal antes del procedimiento; ya que las heces pueden quedar retenidas en el interior del colon, incluso después de ayunar durante días, es necesario limpiar el colon a fondo por métodos artificiales previos al examen. Para este fin, se han desarrollado métodos en los que se ingieren preparaciones de lavado que comprenden agentes laxantes para vaciar el colon. Una preparación ideal de lavado intestinal debe tener alto poder de lavado, facilidad de administración, y seguridad.

En primer lugar, es un requisito esencial una elevada eficacia de lavado para un procedimiento de colonoscopia preciso. Si queda demasiado residuo después del lavado intestinal, es difícil llevar a cabo un examen preciso, y la mala visualización aumenta el riesgo de complicaciones como la perforación, y en ocasiones se ha de repetir la preparación intestinal dolorosa, lo que podría dar lugar a la negativa del paciente o la evitación del examen. Por lo tanto, la eficacia de lavado fiable es el requisito más importante.

En segundo lugar, la facilidad de administración se determina por el volumen de preparación de lavado intestinal a ingerir, el sabor de la preparación, y la aparición de molestias tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal tras la ingestión de la preparación. Incluso en caso de que una preparación de lavado intestinal tiene un excelente poder de lavado, si su administración es difícil, no se puede completar con éxito el proceso de admisión de acuerdo con el régimen de dosificación, dando como resultado un lavado intestinal insuficiente. Además, la desagradable experiencia con el lavado intestinal a menudo conduce a la negativa de repetir el examen, y los rumores sobre las dificultades de administración pueden impedir la popularización de las colonoscopias, lo que perjudica a la salud pública.

En tercer lugar, en cuanto a la seguridad, el lavado intestinal debe reducir al mínimo los trastornos temporales, no debe presentar riesgos tales como producción de gases combustibles que puedan complicar las operaciones, y no debe causar trastornos crónicos irreversibles.

Los primeros regímenes suponían la ingestión de un gran volumen de hasta 7-12 l de soluciones como soluciones salinas como preparaciones de lavado intestinal. Sin embargo, la administración de dichas preparaciones de lavado iba acompañada de mucho dolor y una gran cantidad de dificultades.

Más tarde, se introdujeron preparaciones de lavado intestinal utilizando 2 l del 10 % de manitol, un alcohol de azúcar, y acaparó mucha expectativa. Sin embargo, se ha informado de explosiones de gas en el colon durante la cirugía del colon o colonoscopia terapéutica después de la preparación de manitol y ahora se evita el uso de manitol. Las preparaciones de lavado intestinal con sorbitol también se han considerado inadecuadas en la mayoría de los países avanzados, incluyendo Estados Unidos y Europa debido a riesgos similares.

En la década de 1980, se desarrollaron preparaciones de lavado intestinal que comprenden la ingestión de polietilenglicol (PEG) formuladas en una solución de 4 l. Las formulaciones de PEG todavía son las preparaciones de lavado intestinal utilizados más habitualmente en todo el mundo.

Sin embargo, los estudios muestran que el porcentaje de preparaciones intestinales con una formulación de PEG que logran el nivel de lavado adecuado para la colonoscopia es de aproximadamente el 70 %. Dicho lavado inadecuado con las formulaciones de PEG se ha demostrado con una serie de estudios publicados. Por ejemplo, un estudio ha informado de que la colonoscopia se vio obstaculizada por la materia fecal sólida residual en el 47,1 % de los pacientes que utilizaron la preparación intestinal con la formulación de PEG "Colyte" <"Comparison between Conventional 4 L Polyethylene Glycol and Combination of 2 L Polyethylene Glycol and Sodium Phosphate Solution as Colonoscopy Preparation", Seoul National University Bundang Hospital, Departamento de Medicina interna, Seoul

National University College of Medicine and Liver Research Institute, Jung Won Lee et al., Korean J Gastroenterology, 56, 299-306, 2010>.

5 Los problemas con las formulaciones de PEG que son más graves que una eficacia de lavado intestinal insatisfactoria incluyen la ingestión de un volumen muy grande (hasta 4 l) de las formulaciones, y la dificultad de ingestión debido al sabor desagradable de las formulaciones de PEG. Dicha dificultad de ingestión dio lugar a una percepción negativa ampliamente extendida de la preparación intestinal, lo que ha llevado a la gente a temer o evitar las colonoscopias.

10 Se han hecho varios intentos para reducir el volumen de las formulaciones de PEG a ingerir. Por ejemplo, el volumen requerido de la solución de PEG se puede reducir a 2 l mediante la inclusión de un laxante estimulante tal como comprimidos de bisacodilo en un régimen tal que se administra 6-12 horas antes de la ingestión de la solución de PEG, o utilizando una solución de magnesio citrato (nombre comercial Citromag®) en combinación, o la adición de ácido ascórbico (nombre comercial MoviPrep®). Incluso en estos casos, se recomienda que el sujeto
15 adicionalmente beba 1 l de agua después de consumir la solución de 2 l de PEG, con un volumen total del fluido ingerido de 3 l.

20 En el caso de preparaciones intestinales de tipo MoviPrep®, el ácido ascórbico y el ascorbato de sodio se añaden para compensar la reducción prevista en la eficacia de lavado debido a la reducción del volumen de fluido que se ingiere. Sin embargo, puesto que la cantidad total de PEG contenida en estas preparaciones de lavado intestinal es de 200 g, el contenido de PEG se ha reducido en solo el 15,3 %, en comparación con el contenido de 236 g en el polvo Colyte que se debe administrar en un volumen de 4 l. Por lo tanto, a pesar de la disminución en el volumen total de líquido que se ingiere, las quejas de la incomodidad del paciente son más comunes que en el caso del régimen de 4 l de polvo de Colyte porque el PEG está concentrado 1,7 veces.

25 Aunque la investigación ha estado indicando que las preparaciones de fosfato son menos difíciles de ingerir y su eficacia de lavado también se compara favorable o similarmente a las formulaciones de PEG, las persistentes preocupaciones sobre el riesgo de lesión renal han sido un gran obstáculo para su utilización. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) ha retirado su aprobación a algunas preparaciones de fosfato por
30 razones de una posible lesión renal. Una gran ventaja de las preparaciones de picosulfato es que han mejorado mucho el sabor y, por lo tanto, a diferencia del caso de las preparaciones de PEG, su consumo causa poco malestar debido al sabor desagradable. Por esa razón, las preparaciones de picosulfato son conocidas por ser la preparación más utilizada en Europa. Sin embargo, el mayor problema con las preparaciones de picosulfato reside en su eficacia de lavado intestinal relativamente mala. En parte debido a este problema, las preparaciones de picosulfato no son
35 muy utilizadas en Estados Unidos y Canadá. Incluso en Europa, donde se utilizan ampliamente, es común que en lugar de utilizarse como tal, el picosulfato se combine con citrato de magnesio para complementar la eficacia de lavado insuficiente.

40 Desde 2012, en Corea se ha comercializado y usado una preparación de picosulfato que contiene citrato de magnesio (Picolight®), que tiene la misma composición que el Prepopik® aprobado por la FDA de Estados Unidos. Sin embargo, la preparación tiene un problema en el sentido de que el volumen total de ingestión alcanza 3,45 l de acuerdo con sus instrucciones de dosificación recomendada y su eficacia de lavado es relativamente pobre a pesar de la incorporación de citrato de magnesio.

45 Como puede observarse, las preparaciones de lavado intestinal conocidas tienen problemas graves tales como volúmenes de ingestión excesivamente grandes, dificultades en la administración debido al sabor desagradable, riesgos de efectos adversos sustanciales, tales como trastornos renales, causando la producción de gases combustibles en el colon, y escasa eficacia de lavado, que es un elemento esencial de una preparación de lavado intestinal.

50 Los intentos de superar las anteriores limitaciones de las preparaciones de lavado intestinal conocidas no han tenido éxito y, en consecuencia, existe una fuerte necesidad para el desarrollo de una nueva preparación de lavado intestinal que tenga un poder de lavado fiable, facilidad de administración, efectos secundarios mínimos, y sea segura.

55 Sumario de la invención

60 En un intento por superar los problemas anteriores de la técnica anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva preparación de lavado intestinal que esté dotada no solo de una excelente eficacia de lavado para mejorar en gran medida la proporción de preparación intestinal adecuada que todavía es de media de aproximadamente el 70 %, sino también con la facilidad de administración debido a un mejor sabor así como su seguridad para el cuerpo humano.

65 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva preparación de lavado intestinal que pueda mejorar en gran medida la facilidad de administración al reducir el volumen requerido, que normalmente es de hasta 3 a 4 l, a 1 l o menos y reducir al mínimo molestias como náuseas, vómitos, dolor abdominal y distensión abdominal.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una nueva preparación de lavado intestinal que permita la producción y comercialización económica en masa.

5 La preparación de lavado intestinal de acuerdo con la presente invención comprende como primer ingrediente de lavado, al menos un alcohol de azúcar seleccionado entre xilitol, sorbitol, glicerol, eritritol, treitol, arabitól, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, y poliglicitol; como segundo ingrediente de lavado, ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico; y un disolvente acuoso, en el que la concentración del primer ingrediente de lavado es de 10 g/l a 500 g/l basada en la preparación total, la concentración del segundo ingrediente de lavado es de 15 g/l a 500 g/l basada en la
10 preparación total, y el volumen del disolvente acuoso es de 0,1 l a 1,0 l.

Al combinar concentraciones específicas de un alcohol de azúcar y ácido ascórbico, la preparación de lavado intestinal de la presente invención muestra una eficacia de lavado superior, a pesar de una gran reducción del volumen que se consume en comparación con las preparaciones de lavado intestinal existentes. La preparación de
15 lavado intestinal de la presente invención también mejora enormemente la facilidad de administración y el cumplimiento al reducir significativamente el volumen de ingestión. Además, la preparación de lavado intestinal de la presente invención mejora la incomodidad del paciente al no causar molestias o causar molestias mínimas, tales como náuseas, dolor abdominal y vómitos durante su consumo, y es segura en cuanto a que no causa efectos adversos graves tales como trastornos crónicos o anomalías en los electrolitos.

Además, al combinar concentraciones específicas de un alcohol de azúcar y ácido ascórbico, la presente invención consigue una eficacia de lavado superior y un efecto antibacteriano en relación con el volumen del fluido consumido, eliminando el riesgo de producción de gases combustibles en el colon después de asegurar la seguridad de la
20 preparación de lavado intestinal para el cuerpo humano.

La parte más estresante sobre el procedimiento de preparación de lavado intestinal desde el punto de vista de los pacientes incluye los grandes volúmenes de ingestión, el sabor desagradable, y molestias como dolor abdominal y vómitos. Es muy significativo que la presente invención haya resuelto estos problemas al eliminar la mayor parte de la incomodidad del paciente durante la preparación, y, sin embargo haya mejorado la eficacia del lavado. Además, al
25 combinar cierto alcohol de azúcar y ácido ascórbico, la presente invención elimina el riesgo de producción de gases combustibles en el colon tanto como sea posible.

Como se ha descrito anteriormente, la preparación de lavado intestinal de la presente invención puede hacer que el procedimiento de preparación intestinal sea significativamente más fácil y segura, lo que contribuye en gran medida
30 a la popularización de la colonoscopia y, como resultado, la maximización de la detección precoz del cáncer de colon, así como la prevención del cáncer de colon mediante polipectomía. La preparación de lavado intestinal de la presente invención también se puede utilizar en el tratamiento y alivio del estreñimiento.

El proceso de preparación de la presente invención permite la producción y comercialización económica en masa de la preparación de lavado intestinal.
40

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una fotografía que muestra los resultados de cultivo de bacterias intestinales después del
45 tratamiento con las preparaciones de lavado intestinal de un ejemplo de la presente invención y los Ejemplos de referencia.

La Fig. 2 es una fotografía de las preparaciones de lavado intestinal de los ejemplos comparativos antes de mezclar los ingredientes de lavado con el disolvente y las de los Ejemplos de la presente invención después de mezclar los ingredientes de lavado con el disolvente, que muestra los volúmenes de ingestión para las preparaciones de los Ejemplos de la presente invención y los Ejemplos comparativos.
50

La Fig. 3 muestra fotografías que representan el lavado del colon tras el consumo de las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos de la presente invención y los Ejemplos comparativos.

La Fig. 4a y la Fig. 4b muestran gráficos que representan los tipos de preparación intestinal eficaz e insuficiente tras el consumo de las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos de la presente invención y los
55 Ejemplos comparativos.

La Fig. 5 es una fotografía que muestra una cantidad sustancial de burbujas intracolónicas generadas después del consumo de una preparación de lavado intestinal preparada de acuerdo con la técnica anterior.

Descripción detallada de la invención

60 La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los dibujos.

La preparación de lavado intestinal de la presente invención comprende, como primer ingrediente de lavado, al menos un alcohol de azúcar seleccionado entre xilitol, sorbitol, glicerol, eritritol, treitol, arabitól, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, y poliglicitol; como segundo
65 ingrediente de lavado, ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico; y un

disolvente acuoso, y la concentración del primer ingrediente de lavado es de 10 g/l a 500 g/l basada en la preparación total, la concentración del segundo ingrediente de lavado es de 15 g/l a 500 g/l basada en la preparación total, y el volumen de dicho disolvente acuoso es de 0,1 l a 1,0 l.

5 Los alcoholes de azúcar usados en la presente invención como primer ingrediente de lavado son un ingrediente de lavado que funciona como laxante cuando se utiliza a una alta concentración. El alcohol de azúcar que se usa como primer ingrediente de lavado para la presente invención es uno o más seleccionados entre xilitol, sorbitol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol, y poliglicitol. En un aspecto de la presente invención, el alcohol de azúcar utilizado como el primer
10 ingrediente de lavado puede incluir xilitol o sorbitol o una mezcla de xilitol y sorbitol.

Con respecto a la seguridad de los alcoholes de azúcar, junto con el manitol, el sorbitol se ha considerado una sustancia que no se debe utilizar para la preparación intestinal después de que se haya informado de una incidencia de explosión de gas en el colon durante un procedimiento de colopolipectomía después de la preparación intestinal
15 usando sorbitol.

Sin embargo, un artículo de revisión por Ladas et al. muestra que dicha incidencia de explosión no se limita al manitol o al sorbitol, sino que también se produce después de la preparación intestinal con una formulación de PEG o una formulación de fosfato. De acuerdo con Ladas et al., se registraron un total de 20 explosiones de gas asociadas a preparaciones intestinales entre 1952 y 2006, incluyendo cuatro explosiones durante colopolipectomía de las cuales dos involucraban preparaciones intestinales con formulaciones de PEG, una con una formulación de fosfato y otra con manitol <"Colonic gas explosion during therapeutic colonoscopy with electrocautery", Ladas SD, Karamanolis G, Ben-Soussan E., World J Gastroenterol, 13, 5295-8, 2007>.
20

25 Se cree que las explosiones de gas en el colon durante cirugía o endoscopia terapéutica después de la preparación intestinal están causadas por los gases combustibles hidrógeno y metano producidos por la fermentación de alcoholes de azúcar tales como el manitol y el sorbitol por las bacterias intestinales. Los intervalos de explosivos para el metano y el hidrógeno son del 5-15 % en volumen y del 4-75 % en volumen, respectivamente.

30 Sin embargo, se ha demostrado que el hidrógeno y el metano gaseosos son más propensos a producirse cuando hay residuos en el colon debido a un lavado inadecuado. Se ha sabido que las explosiones de gas en el colon se produjeron no solo con manitol o sorbitol, sino también después de una preparación intestinal con formulaciones de PEG, que es otro alcohol de azúcar, o con fosfato, que no es un alcohol de azúcar. Estos hechos indican que la causa de la explosión de gas en el colon no puede limitarse a la utilización de determinadas preparaciones de lavado de colon. Más bien, en este sentido la calidad de la limpieza del colon tiene un efecto significativo. Esto se
35 debe a que cuando un lavado intestinal inadecuado deja tras de sí una gran cantidad de bacterias intestinales, los alcoholes de azúcar en la materia fecal residual y la solución de lavado intestinal se degradan en exceso, produciendo hidrógeno y metano en concentraciones explosivas.

40 De hecho, Nunes et al. ha informado de que la eficacia de lavado del manitol es inferior a las formulaciones de PEG, con la tasa de lavado intestinal adecuada que es de solo el 75 % para el manitol, en comparación con el 90 % para formulaciones de PEG cuando se evalúan según una escala propuesta por los autores <"Comparative evaluation of bowel preparation for colonoscopy using mannitol and polyethylene glycol - a prospective study", Nunes BL, Belo SG, Pessoa MH, Lins Neto MA., Rev Bras Coloproctol, 28, 294-8, 2008>.
45

Teniendo en cuenta estas observaciones, se cree que las explosiones de gas de las que se ha informado anteriormente, después de una preparación intestinal con manitol o sorbitol, se han visto afectadas por un lavado intestinal inadecuado.

50 Sin embargo, usando un alcohol de azúcar como primer ingrediente de lavado en combinación con ácido ascórbico como segundo ingrediente de lavado en concentraciones específicas, la presente invención consigue una eficacia de lavado superior y un efecto antibacteriano en relación con el volumen de líquido consumido, lo que elimina que surja el riesgo de explosión a partir de una preparación intestinal inadecuada garantizando su seguridad.

55 La concentración del primer ingrediente de lavado utilizado en la presente invención oscila entre 10 g/l y 500 g/l, 20 g/l y 200 g/l, o 50 g/l y 150 g/l basada en la preparación total, sin limitación. Si la concentración del primer ingrediente de lavado es mayor que el intervalo anterior, puede aumentar la producción de los gases combustibles hidrógeno y metano. Si la concentración del primer ingrediente de lavado es menor que el intervalo anterior, puede llevar a un lavado intestinal incompleto.
60

El ácido ascórbico, que se utiliza como segundo ingrediente de lavado en la presente invención, es una vitamina soluble en agua conocido como vitamina C, una vitamina esencial que desempeña varios papeles en el mantenimiento de la salud. Con un creciente interés en el ácido ascórbico, se están comercializando varias bebidas especiales que contienen ácido ascórbico. Estas bebidas especiales se fabrican para que contengan ácido ascórbico
65 en concentraciones de hasta 10 mg/ml (es decir, 10 g/l).

En la presente invención, sin embargo, el ácido ascórbico es el ingrediente de lavado principal que se utiliza a una concentración elevada para funcionar como laxante y su actividad antibacteriana inhibe a las bacterias intestinales de manera que la producción de gases en el colon se reduce al mínimo. Para este fin, el segundo ingrediente de lavado se incorpora a una alta concentración de 15 g/l a 500 g/l, de 20 g/l a 300 g/l, o de 30 g/l a 200 g/l basada en la preparación total. Si la concentración del segundo ingrediente de lavado es mayor que el intervalo anterior, la acidez excesivamente alta de la preparación puede dar lugar a un sabor excesivamente ácido, por lo que la preparación es difícil consumir, y puede estimular gravemente el estómago provocando náuseas, arcadas, vómitos, y ardor de estómago durante el consumo de la preparación. Por otro lado, si la concentración del segundo ingrediente de lavado es menor que el intervalo anterior, el menor efecto antibacteriano puede conducir a la producción excesiva de gases combustibles en el colon.

Las preparaciones de lavado intestinal del tipo como la de MoviPrep[®], que actualmente se está comercializado en el extranjero, utilizan PEG como ingrediente principal y proporcionan bolsas que contienen 10,6 g de polvo de ácido ascórbico. Con estos productos, las instrucciones indican que se prepara una solución de lavado diluida disolviendo 100 g de PEG en 1 l de agua, seguido de 10,6 g de polvo de ácido ascórbico, con la preparación e ingestión de la solución de lavado diluida que se vuelve a repetir para hacer que el volumen total de ingestión sea de 2 l. Por consiguiente, la concentración de ácido ascórbico usado en estos productos de MoviPrep[®] o CoolPrep[®] es de 10,6 mg/ml (es decir, 10,6 g/l), que es aproximadamente la misma que la concentración de ácido ascórbico más alta en bebidas especiales y significativamente menor que la concentración requerida para el segundo ingrediente de lavado incorporado en la presente invención. Por lo tanto, no ha habido productos conocidos o artículos de investigación o intentos de utilizar ácido ascórbico como ingrediente de lavado principal usándolo a una alta concentración para maximizar su función como laxante. Además, no ha habido productos o artículos de investigación o intentos conocidos para inhibir la producción de gases en el colon usando altas concentraciones de ácido ascórbico para utilizar su efecto antibacteriano contra las bacterias intestinales.

Una sal del ácido ascórbico que se usa como segundo ingrediente de lavado en la presente invención se refiere a una sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo de ácido ascórbico. Ejemplos del metal alcalino incluyen, pero no se limitan a, sodio o potasio, y los ejemplos del metal alcalino térreo incluyen, pero no se limitan a, calcio o magnesio. La sal del ácido ascórbico usada en la presente invención puede ser de ascorbato de sodio o de ascorbato de calcio.

Una sal del ácido ascórbico reduce la acidez de una solución en comparación con el ácido ascórbico solo, mejorando la eficacia de lavado intestinal al inhibir la absorción de ácido ascórbico que se sabe que aumenta con la acidez.

Cuando el segundo ingrediente de lavado es una mezcla de ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico, la relación de masa del ácido ascórbico a la sal del ácido ascórbico puede variar de 99:1 a 60:40. Si la relación de masa de ácido ascórbico a la sal del ácido ascórbico está fuera del intervalo anterior, las cantidades en exceso de sodio, calcio, potasio o magnesio pueden ser absorbidas por el cuerpo, causando anomalías electrolíticas o resultando en hipercalcemia o hipermagnesemia.

El bisacodilo, que se puede utilizar como tercer ingrediente de lavado en la presente invención, se utiliza ampliamente como laxante estimulante. Mientras que el bisacodilo por lo general se administra una vez o dos veces al día a una dosis de 5 mg a 10 mg al mismo tiempo, es posible tomar hasta 30 mg al mismo tiempo. El bisacodilo normalmente se prepara y se usa en forma de comprimidos, y no se conoce que se hayan preparado o usado suspensiones de bisacodilo. Algunas de las preparaciones de lavado intestinal que utilizan PEG como ingrediente principal están disponibles en forma de productos de kit de lavado intestinal, destinadas a reducir el volumen de la solución de PEG a ingerir proporcionando comprimidos de bisacodilo en paquetes separados. Sin embargo, ya que hacen falta de 6-12 horas antes de que los comprimidos de bisacodilo presenten su efecto, se deben administrar 6-12 horas antes de tomar una preparación de lavado intestinal de PEG. De este modo, los comprimidos de bisacodilo se toman la noche antes de la colonoscopia programada para inducir el movimiento de los intestinos antes de la administración de PEG. Sin embargo, este régimen de dosis dividida hace que la preparación intestinal requiera más tiempo, aumentando el malestar del paciente.

En la presente invención, sin embargo, se incorpora el bisacodilo como tercer ingrediente de lavado, en forma de suspensión, en la preparación de lavado intestinal, con lo que podrá exhibir un efecto en 1-2 horas de la ingestión y por lo tanto aumentar el efecto de lavado del colon a pesar de la administración simultánea. Además, como laxante estimulante, el bisacodilo promueve la peristalsis intestinal para ayudar a excretar el exceso de agua que permanece en el colon inmediatamente después de la preparación intestinal, con lo que mejora aún más la precisión y el buen progreso de la colonoscopia. La concentración de bisacodilo como tercer ingrediente de lavado utilizado en la presente invención puede ser de 5 mg/l a 50 mg/l, de 10 mg/l a 40 mg/l, o de 15 mg/l a 30 mg/l basada en la preparación total. La cantidad total de bisacodilo que se usa en la presente invención puede ser superior a la dosis máxima de 30 mg debido a que la mayor parte del bisacodilo que se administra en forma de suspensión se excreta sin tener contacto directo con la mucosa intestinal.

La preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede comprender un agente anti-

espumante con el fin de eliminar los gases o burbujas del colon observados frecuentemente después de la preparación intestinal. En un aspecto de la presente invención, los ejemplos de agente anti-espumante adecuado incluyen, sin limitación, simeticona. Cuando se utiliza como agente anti-espumante en la presente invención, la simeticona se puede incorporar, en forma de suspensión, a la preparación de lavado intestinal.

5 En general, si aparecen una cantidad sustancial de burbujas durante la colonoscopia, se prepara una solución diluida simeticona y se inyecta en el colon a través de un pequeño canal en la escopia. Otro enfoque implica la administración separada de una preparación de simeticona proporcionada por separado en la última etapa de la preparación intestinal. Sin embargo, cuando se inyecta simeticona diluida a través de un canal en la escopia durante el procedimiento, el área que se puede cubrir por una única aplicación de simeticona diluida es muy limitada. Por lo tanto, si se forman burbujas en un área extensa, surgen inconvenientes puesto que puede ser necesario repetir la aplicación de la solución diluida hasta diez veces o más. Incluso cuando la preparación de simeticona se administra por separado en la última etapa de la preparación intestinal, el volumen de la preparación normalmente es de tan solo 10 ml, que pueden ser insuficientes para impedir la formación de burbujas en todo el colon.

15 Para abordar este problema, la presente invención incorpora un agente anti-espumante diluido tal como simeticona en la preparación de lavado intestinal para que la formación de espuma se inhiba muy eficazmente a lo largo de las regiones del colon alcanzadas por el líquido de lavado intestinal incluso con un pequeño volumen de agente anti-espumante.

20 La concentración del agente antiespumante utilizado en la presente invención puede ser de 100 mg/l a 2 g/l, de 150 mg/l a 1,5 g/l, o de 200 mg/l a 1 g/l basada en la preparación total en el caso de la simeticona, pero no se limita a los intervalos anteriores en caso de que no sean agentes antiespumantes de simeticona. Si la concentración del agente anti-espumante excede el límite superior del intervalo anterior, puede causar efectos adversos tales como dolor abdominal, erupción cutánea, hinchazón de la cara o la lengua, dificultad para respirar, etc.

25 Los disolventes acuosos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen agua, agua carbonatada, agua ionizada alcalina y bebidas, por ejemplo. No hay limitación particular sobre el tipo de bebida, siempre que se pueda conseguir el efecto de la presente invención. Ejemplos de bebidas incluyen café, varios zumos, refrescos de cola, gaseosas claras, y ginebra con tónica. En un aspecto de la presente invención, el agua carbonatada o el agua ionizada alcalina se pueden usar como disolvente acuoso. Trabajando de forma independiente como laxante, se sabe que el agua carbonatada es eficaz en la mejora del estreñimiento en personas de edad avanzada que sufren de estreñimiento crónico. El agua ionizada alcalina puede aumentar la eficacia del lavado por neutralización parcial de la acidez de la preparación de lavado intestinal de la presente invención, lo que lleva a la reducción de la absorción de ácido ascórbico.

30 El volumen del disolvente acuoso puede ser, sin limitación, de 0,1 l a 1,0 l, de 0,1 l a 0,9 l, de 0,2 l a 0,8 l, o de 0,3 l a 0,7 l. Si el volumen del disolvente es menos de 0,1 l, los ingredientes no se pueden disolver completamente en el disolvente. Si el volumen del disolvente es mayor que 1,0 l, el gran volumen puede conducir a un menor cumplimiento.

35 La preparación de lavado intestinal de la presente invención puede comprender además ingredientes o adyuvantes de lavado conocidos por aumentar el efecto del lavado. Ejemplos de ingredientes y adyuvantes de lavado adicionales incluyen el ácido cítrico, el componente de magnesio tales como óxido de magnesio, docusato de sodio, extracto de senna (por ejemplo, senósidos), extracto de aloe (por ejemplo, aloína), etc. y pectina, componente de zinc tal como óxido de zinc, cafeína, etc.

40 El ácido cítrico es una sustancia natural presente en las frutas cítricas en altas concentraciones. Produce un sabor amargo y se utiliza como conservante en varias bebidas y alimentos. El ácido cítrico se clasifica como sustancia muy segura, y la FDA y la FAO/OMS han reconocido que la ingestión de cantidades excesivas de ácido cítrico es poco perjudicial. En la preparación de lavado intestinal de la presente invención, el ácido cítrico se puede incorporar como ingrediente de lavado adicional que funciona como laxante. En este caso, la concentración de ácido cítrico puede ser de 1 g/l a 15 g/l basada en la preparación total. Si su concentración supera el intervalo anterior, el cumplimiento del paciente se puede reducir debido a la acidez y el fuerte sabor amargo.

45 El magnesio también es una sustancia que puede funcionar como laxante. Sin embargo, debe utilizarse con precaución en personas con trastornos renales debido a la administración de una cantidad en exceso de más de 3 g al mismo tiempo puede causar efectos adversos por la hipermagnesemia.

50 La pectina y el zinc pueden mejorar el efecto laxante del ácido ascórbico al inhibir su absorción gastrointestinal. La pectina se puede utilizar a una concentración de 0,1 g/l de 2 g/l basada en la preparación total y no se puede disolver si se usa a una concentración mayor que el intervalo anterior. El óxido de zinc se puede utilizar a una concentración de 10 mg/l a 400 mg/l basada en la preparación total y su ingesta excesiva más allá del intervalo anterior puede causar vómitos, arcadas, etc.

55 La cafeína se puede emplear para combatir el letargo que se puede sentir durante la preparación intestinal y

aumentar la eficacia del lavado. Hasta 30 mg de cafeína se pueden utilizar basándose en la preparación total. El consumo excesivo de cafeína por encima del intervalo anterior puede causar taquicardia, ansiedad, trastornos del sueño, etc.

5 Las sustancias que se pueden utilizar como laxantes adyuvantes también incluyen docusato sódico (10 mg/l a 400 mg/l. El consumo excesivo puede causar vómitos, dolor abdominal, etc.), extracto de senna (senósidos, de 10 mg/l a 50 mg/l, la ingesta excesiva puede causar vómitos, dolor abdominal, etc.), extracto de aloe (aloína, de 10 mg/l a 50 mg/l. El consumo excesivo prolongado puede causar reducción de la función intestinal), y similares.

10 La preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede comprender ingredientes para mejorar el cumplimiento y aliviar los síntomas del tracto gastrointestinal superior, tales como náuseas, arcadas y vómitos que se observan frecuentemente durante la preparación intestinal.

15 Debido a que la preparación de lavado intestinal de la presente invención que contiene una gran cantidad de ácido ascórbico y ácido cítrico tiene alta acidez y puede ser difícil de consumir debido a un sabor ácido excesivo, puede comprender una sal de bicarbonato, tal como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio para neutralizar la acidez.

20 El bicarbonato de sodio se puede utilizar a una concentración comprendida entre 0,1 g/l a 10 g/l basada en la preparación total. Si se usa más allá del intervalo anterior, puede conducir a un cumplimiento reducido debido a una salinidad excesiva y causa hipernatremia. El bicarbonato de potasio se puede utilizar a una concentración comprendida entre 0,1 g/l a 20 g/l basada en la preparación total. Si se usa más allá del intervalo anterior, puede causar hiperpotasemia debido a una ingesta de potasio superior a la dosis diaria recomendada. La hiperpotasemia plantea el riesgo de trastornos del corazón, por ejemplo.

25 La preparación de lavado intestinal de la presente invención además puede comprender un extracto, polvo o concentrado de jengibre, menta, manzanilla o similares en forma de solución acuosa con el fin de mejorar el cumplimiento al aliviar síntomas tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estos ingredientes funcionan como calmante gastrointestinal y se pueden incorporar a una concentración de 5 g/l a 50 g/l basada en la preparación total del lavado intestinal. Si se usa en exceso más allá del intervalo anterior, dichos calmantes gastrointestinales pueden reducir la eficacia del lavado al inhibir la defecación.

30 La preparación de lavado intestinal de la presente invención puede incluir edulcorantes para mejorar el sabor. Ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, sin limitación, sucralosa, maltodextrina, glucosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, y estevia. Dichos edulcorantes se pueden utilizar en un intervalo de 0,01 mg/l a 10 g/l basada en la preparación total de lavado intestinal. El uso de una cantidad excesiva más allá del intervalo anterior puede causar molestias como náuseas y arcadas.

35 La preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede incluir cantidades adecuadas de aromas de frutas comestibles para mejorar el cumplimiento. Dichos aromas de frutas pueden ser sabor a fresa, sabor a naranja, sabor a manzana, sabor a uva, sabor a limón, sabor a plátano, sabor a cereza, etc.

40 La preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede comprender una cantidad adecuada de antioxidante para evitar la oxidación del ácido ascórbico. Dicho antioxidante incluye, sin limitación, ácido ferúlico, aminoácidos tales como glicina e histidina, ácido hialurónico, y tocoferol.

45 Además, la preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede comprender un agente quelante para quelar las cantidades traza de iones de hierro y de cobre potencialmente contenidas en el disolvente acuoso. Ejemplos de dichos agentes quelantes incluyen, sin limitación, el agente quelante Versene™ CA (The Dow Chemical Company).

50 La preparación de lavado intestinal de la presente invención puede ser un producto de un solo componente o un producto de dos componentes.

55 En un aspecto de la presente invención, la preparación de lavado intestinal se puede formular en un producto de un solo componente en la que la totalidad de los ingredientes, incluyendo el primer ingrediente de lavado y el segundo ingrediente de lavado y, en caso necesario, el tercer ingrediente de lavado, el agente antiespumante, el calmante gastrointestinal, y otros aditivos se envasan en un recipiente junto con el disolvente acuoso.

60 En otro aspecto de la presente invención, la preparación de lavado intestinal se puede envasar en un producto de dos componentes. Por ejemplo, el primer ingrediente de lavado y el segundo ingrediente de lavado se pueden envasar juntos en el mismo recipiente, mientras que el disolvente acuoso se envasa por separado; el segundo ingrediente de lavado y el disolvente acuoso se pueden envasar juntos en el mismo recipiente, mientras que el primer ingrediente de lavado se envasa por separado; el primer ingrediente de lavado y el disolvente acuoso se pueden envasar juntos en el mismo recipiente, mientras que el segundo ingrediente de lavado se envasa por separado; el primer ingrediente de lavado y una parte del disolvente acuoso se pueden envasar juntos en el mismo

recipiente, mientras que el segundo ingrediente de lavado y una parte del disolvente acuoso se envasan juntos en el mismo recipiente; o el primer ingrediente de lavado y el segundo ingrediente de lavado se pueden envasar en el mismo recipiente junto con parte del disolvente acuoso mientras que la parte restante del disolvente acuoso se envasa por separado. Además, el tercer ingrediente de lavado, el agente anti-espumante, el calmante gastrointestinal, y otros aditivos se pueden incorporar en el producto de dos componentes, según sea necesario, en varias combinaciones.

Ahora se explica un método de formulación de la preparación de lavado intestinal de la presente invención en un producto de dos componentes que se envasa en forma de solución altamente concentrada y un vehículo y el uso del producto. Por ejemplo, la totalidad de los ingredientes, incluyendo el primer ingrediente de lavado y el segundo ingrediente de lavado y, en caso necesario, el tercer ingrediente de lavado, el agente antiespumante, el calmante gastrointestinal, y otros aditivos se disuelven en una cantidad mínima de un disolvente acuoso para dar una solución altamente concentrada, y los usuarios pueden diluir la solución en una bebida (que constituye el volumen restante como disolvente acuoso) que hayan elegido como vehículo. En tal caso, el volumen del disolvente acuoso para formar la solución altamente concentrada puede ser de 0,05 l a 0,2 l, y la cantidad de la bebida seleccionada por el usuario, es decir, el vehículo puede ser el volumen restante de un disolvente acuoso. Si es necesario, cada ingrediente sólido de la composición se envasa por separado, así como el disolvente acuoso, y los usuarios pueden mezclar los ingredientes enteros en el momento de la ingestión. También se pueden utilizar algunas otras formas de envasado y la forma del producto de dos componentes no está limitada por los métodos de envasado descritos anteriormente.

En la fabricación de la preparación de lavado intestinal de la presente invención, la totalidad de los ingredientes, incluyendo el primer ingrediente de lavado y el segundo ingrediente de lavado, y, en caso necesario, el tercer ingrediente de lavado, el agente antiespumante, el calmante gastrointestinal, y otros aditivos se pueden mezclar con el disolvente acuoso, al mismo tiempo, o cada ingrediente se puede preparar por separado y, a continuación se pueden mezclar paso a paso.

Por ejemplo, un proceso de preparación de la preparación de lavado intestinal de la presente invención puede comprender las etapas de formar una primera mezcla que comprende un alcohol de azúcar como primer ingrediente de lavado; formar una segunda mezcla que comprende ácido ascórbico o ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico como segundo ingrediente de lavado; según sea necesario, la formación de una tercera mezcla que comprende bisacodilo como tercer ingrediente de lavado; según sea necesario, la formación de una cuarta mezcla que comprende un agente anti-espumante; según sea necesario, la formación de una quinta mezcla que comprende un calmante gastrointestinal; y mezclar la primera mezcla a la quinta mezcla con un disolvente acuoso para formar una preparación de lavado intestinal.

En otro aspecto de la presente invención, un proceso para preparar la preparación de lavado intestinal de la presente invención adicionalmente puede incluir las etapas de mezclar la primera mezcla y la segunda mezcla, y en caso necesario, la tercera mezcla, la cuarta mezcla, y la quinta mezcla en cualquier combinación antes de mezclar la primera mezcla a la quinta mezcla con un disolvente acuoso.

En un aspecto adicional de la presente invención, un procedimiento para preparar la preparación de lavado intestinal de la presente invención puede implicar, por ejemplo, la preparación de antemano de una solución altamente concentrada que comprende la primera mezcla y la segunda mezcla, y en caso necesario, la tercera mezcla, la cuarta mezcla, y la quinta mezcla, así como parte de un disolvente acuoso y ajustar después la solución a las concentraciones y cantidades específicas descritas anteriormente diluyendo con diversas bebidas en el momento de la ingestión. En este caso, el tipo de bebida que los usuarios pueden elegir como vehículo no está particularmente limitado con tal de que sea un disolvente acuoso, incluyendo agua, agua carbonatada, agua ionizada alcalina y una bebida, etc., y la bebida puede ser la misma o diferente del disolvente acuoso en la solución altamente concentrada. No hay limitación particular sobre el tipo de bebida siempre que se pueda conseguir el efecto de la presente invención. Los ejemplos de la bebida incluyen café de filtro, varios zumos, refrescos de cola, gaseosas claras, y ginebra con tónica, etc.

En el proceso para la elaboración de la preparación de lavado intestinal de la presente invención, el método de mezcla de los ingredientes individuales, la forma de partícula y el tamaño de sólidos, el pH, la temperatura preparación, las condiciones de agitación, los recipientes, los materiales de envasado, el envasado al vacío o el envasado sustituido con gas y otros detalles específicos del envasado se pueden ajustar según sea necesario en función de la forma, el tipo, el método de transporte y almacenamiento de la preparación de lavado intestinal a preparar.

Un régimen de dosificación para la preparación de lavado intestinal de la presente invención puede implicar, sin limitación, el consumo de 50 a 100 cm³ de la composición cada 5-10 minutos para un total de 5-10 dosis, a partir de 3-5 horas antes de la colonoscopia programada dependiendo de la sensibilidad del intestino del sujeto. Aunque no pretende ser limitante, la preparación de lavado intestinal de la presente invención se puede ingerir en un período de tiempo de, por ejemplo, 1 hora a 1,5 horas y, además, en caso de tener sed se puede tomar una cantidad adecuada de agua embotellada o similar.

Al comprender concentraciones específicas de un alcohol de azúcar y ácido ascórbico y, cuando sea necesario, bisacodilo, etc., la preparación de lavado intestinal de la presente invención muestra una eficacia de lavado del intestino mejorada a pesar de un volumen de ingestión muy reducido. La preparación de lavado intestinal de la presente invención también consigue la conveniencia de la administración al requerir un volumen de ingestión muy
 5 pequeño. Además, la preparación de lavado intestinal de la presente invención no causa incomodidad o causa una incomodidad mínima tal como náuseas, arcadas, y distensión abdominal, ya que no contiene ingredientes de sabor desagradable, y es segura, ya que inhibe la producción de gases combustibles en el colon.

El proceso de preparación de la presente invención permite la producción y comercialización económica en masa de una preparación de lavado intestinal de alto rendimiento.
 10

Puesto que la preparación de lavado intestinal de la presente invención tiene una eficacia de lavado, una facilidad de administración y una seguridad excelentes, se puede utilizar para la preparación intestinal antes de la colonoscopia o similares, para la preparación antes de la cirugía del colon y cirugía anal para hemorroides o similares, así como para el tratamiento y alivio de enfermedades tales como estreñimiento crónico y agudo.
 15

La preparación de lavado intestinal de la presente invención no solo se puede utilizar sola, sino que también se puede utilizar en combinación con preparaciones de lavado intestinal existentes, por ejemplo, Picolight o formulaciones a base de PEG tales como polvo de Colyte o CoolPrep. El uso combinado con productos existentes, tales como polvo de Colyte, Picolight, CoolPrep, etc. puede provocar el efecto sinérgico de mejorar el grado de lavado intestinal, mientras que se reduce el volumen de ingestión. Es decir, cuando se utiliza la preparación de lavado intestinal de la presente invención en combinación con preparaciones de lavado intestinal existentes, utilizando tan solo la mitad de su dosis habitual se puede reducir el volumen de ingestión de las preparaciones de lavado intestinal existentes de 3-4 l a 1 l o menos. La composición de la presente invención también se puede utilizar
 20 como disolvente o como fluido para su mezcla con preparaciones de lavado intestinal existentes, mejorando la eficacia de las preparaciones de lavado intestinal existentes y permitiendo de este modo que la cantidad total del ingrediente principal de las preparaciones de lavado existentes, tales como PEG o picosulfato, así como el volumen total requerido de la solución de lavado se reduzcan al 30 % o menos.
 25

La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a unos ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.
 30

<Ejemplo 1>
 35

En 100 ml de agua carbonatada como disolvente, se mezclaron 46 g de ácido ascórbico, 2 g de ascorbato de calcio, 40 g de sorbitol, 10 mg de bisacodilo, 1,5 g de ácido cítrico, 33,5 mg de docusato de sodio, 20 mg de cafeína, 100 mg de pectina, 30 mg de óxido de zinc, 300 mg de simeticona, 1,5 g de bicarbonato de sodio, 2 g de bicarbonato de potasio y 35 mg de sucralosa para formar 150 ml de una solución altamente concentrada, y se utilizaron 350 ml de
 40 agua carbonatada como vehículo separado para preparar una preparación de lavado intestinal de dos componentes.

La mezcla se lleva a cabo mezclando todos los ingredientes en forma de polvo al mismo tiempo y a continuación vertiendo agua carbonatada para disolverlos. La precaución es necesaria porque una gran cantidad de dióxido de carbono (CO₂) gaseoso generado por la reacción de neutralización entre el ácido ascórbico y el ácido cítrico y la sal de bicarbonato básica provoca una gran formación de espuma. Preparar de antemano una solución diluida de Gasocol® 1:10 que contiene el agente antiespumante simeticona y añadirla adecuadamente mientras se mezcla puede prevenir con éxito la formación de espuma, lo que facilita el proceso de mezcla.
 45

Entre los ingredientes enumerados anteriormente, la pectina necesita una agitación vigorosa para su completa disolución en el disolvente porque, al ser una fibra dietética, no es fácil de disolver. Debido a que la simeticona pura de grado farmacéutico que contiene aproximadamente el 30 % de silicona es insoluble en agua, en su lugar en este ejemplo se utiliza el Gasocol®, que es una formulación líquida que comprende simeticona como componente principal.
 50

<Ejemplo 2>
 55

En 100 ml de agua mineral como disolvente, se mezclaron 30 g de ácido ascórbico, 60 g de xilitol, 10 mg de bisacodilo, 1,5 g de ácido cítrico, 300 mg de simeticona, 5 g de bicarbonato de potasio y 35 mg de sucralosa para formar 150 ml de una solución altamente concentrada, y se utilizaron 350 ml de agua mineral como vehículo separado para preparar una preparación de lavado intestinal de dos componentes. La mezcla de los ingredientes se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1.
 60

<Ejemplos de referencia 1 a 6>

Para ensayos *in vitro* para evaluar la seguridad de los alcoholes de azúcar utilizados como primer ingrediente de lavado en la presente invención, se prepararon los Ejemplos de referencia 1-6 para la comparación con la solución
 65

del Ejemplo 1.

Los Ejemplos de referencia 1 a 6 se refieren a una solución de Colyte, una solución de Picolight, una solución de CoolPrep, una solución de sorbitol (100 g/l), una solución de manitol (100 g/l), y una solución de xilitol al 12 % (120 g/l), respectivamente, con la solución de Colyte, solución de Picolight, solución de CoolPrep preparada diluyendo los respectivos ingredientes activos en agua embotellada de acuerdo con las instrucciones del fabricante de tal manera que la concentración de cada ingrediente activo es la misma que su concentración usada en la preparación intestinal.

10 <Ejemplo experimental 1: Ensayos de seguridad en relación con la producción de gases combustibles (*in vitro*)>

Medición de las concentraciones de hidrógeno y metano

15 Con respecto a los ensayos de seguridad relativos a la producción de gases combustibles en el colon, que no es fácil obtener muestras adecuadas del sujeto o evaluar el gas en el colon durante la colonoscopia y no es razonable concluir que las diferencias observadas sean atribuibles a la diferencia en la solución de lavado intestinal en base únicamente a los resultados obtenidos a partir de un número limitado de casos, mientras las condiciones de los sujetos individuales después de la preparación intestinal son muy diferentes. Bajo estas circunstancias, se utilizaron ensayos *in vitro*, que se pueden llevar a cabo en condiciones idénticas, para evaluar indirectamente los riesgos potenciales de la composición preparada en el Ejemplo 1.

20 Para este fin, las alícuotas de las soluciones del Ejemplo 1, Ejemplos de referencia 1 a 5, y el control (agua embotellada) se mezclaron con una solución diluida de heces recogida de 5 personas y se almacenan en recipientes de 500 ml durante 18 horas a temperatura ambiente.

25 A continuación, se midieron las concentraciones de gas en cada recipiente utilizando un detector de gases. Las soluciones diluidas de heces se prepararon mediante la toma de muestras de heces de cinco sujetos diferentes y diluyendo 3 g de las heces de cada sujeto en 100 ml de agua embotellada, dando un total de 5 soluciones de heces diluidas diferentes.

30 Los procedimientos detallados del ensayo se describen a continuación.

35 Para cada uno de los cinco sujetos de los que se tomaron muestras de heces, se puso una parte alícuota de la solución diluida de heces de 10 ml en cada uno de los siete recipientes de 500 ml, proporcionando siete recipientes con la misma solución diluida de heces. Como resultado, se prepararon un total de 35 recipientes que contienen las soluciones diluidas de heces procedentes de los cinco sujetos.

40 Para cada sujeto, se añadieron 10 ml cada una de las soluciones de ensayo del Ejemplo 1, Ejemplos de referencia 1 a 5 (Colyte, Picolight, CoolPrep, sorbitol, solución de manitol, respectivamente) y control (agua embotellada) a los siete recipientes que contienen la misma solución diluida de heces, respectivamente.

Después de mezclar las soluciones diluidas de heces con las respectivas soluciones de ensayo, los recipientes se sellaron con un tapón hermético y se almacenaron durante 18 horas a temperatura ambiente.

45 A continuación, se midieron las concentraciones de hidrógeno y metano en cada contenedor usando el analizador de gases GA5000 Geotech (Landtech, Reino Unido). El analizador de gases GA5000 Geotech puede medir metano en unidades de % en vol. e hidrógeno en el intervalo de 0 a 1000 ppm.

50 La medición de las concentraciones de gas en los 35 recipientes en total dio mediciones promedio para las concentraciones de los gases combustibles, hidrógeno y metano, como se muestra en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo de referencia 1 (Colyte)	Ejemplo de referencia 2 (Picolight)	Ejemplo de referencia 3 (CoolPrep)	Ejemplo de referencia 4 (sorbitol)	Ejemplo de referencia 5 (manitol)	Control (agua embotellada)
Hidrógeno (ppm)	0	0	51	0	715	757,8	173,6
Metano (% en vol.)	0,14	0,16	0,16	0,16	0,16	0,18	0,14

55 Como puede verse en la Tabla 1, a pesar de que comprende sorbitol a una concentración de 80 g/l, la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1 no dio hidrógeno detectable, y una concentración de metano del 0,14 %, que es igual a la del control y menor que la de las soluciones de lavado intestinal de los Ejemplos de referencia 1 a 5. Estos resultados muestran que la preparación de lavado intestinal de acuerdo con la presente invención era la más segura con respecto a la generación de gases combustibles en el colon.

Ensayo de cultivo bacteriano

Después de medir la concentración de gas como se ha descrito anteriormente, las soluciones mezcladas en los contenedores se enviaron a un laboratorio en el Instituto Seúl Ciencias Médicas (SCL), una institución acreditada por el CAP y acreditada por la Sociedad Coreana de Medicina de Laboratorio (KSLM)/Fundación de Medicina de Laboratorio, en donde se cultivaron durante 48 horas y se miden para los recuentos de colonias resultantes.

Los promedios de los recuentos de colonias para las respectivas soluciones de ensayo se enumeran en la Tabla 2. Además, la Fig. 1 muestra los resultados del cultivo de bacterias intestinales para el Ejemplo 1, Ejemplos de referencia 1 a 5, y Control.

[Tabla 2]

	Ejemplo 1	Ejemplo de referencia 1 (Colyte)	Ejemplo de referencia 2 (Picolight)	Ejemplo de referencia 3 (CoolPrep)	Ejemplo de referencia 4 (sorbitol)	Ejemplo de referencia 5 (manitol)	Control (agua embotellada)
Recuento de colonias (UFC/ml)	0	$5,8 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$	$2,6 \times 10^8$	$4,5 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$	$4,1 \times 10^8$

Los resultados anteriores del recuento de colonias demuestran claramente el efecto antibacteriano de la preparación de lavado intestinal de la presente invención. Específicamente, para el Ejemplo 1, no se observó crecimiento bacteriano en ninguno de los cultivos derivados de las soluciones diluidas de heces recogidas de 5 sujetos. Se puede observar que para el Ejemplo 1, las bacterias capaces de producir gases combustibles tales como el hidrógeno o el metano se habían matado por completo. Aunque obtenidos en ensayos *in vitro*, estos resultados demuestran que, con respecto a la producción de gases combustibles en el colon, la preparación de lavado intestinal de la presente invención es más segura que cualquiera de las preparaciones de lavado intestinal existentes.

Con respecto al Ejemplo 2 en el que se utiliza xilitol como primer ingrediente de lavado, con el fin de analizar el efecto antibacteriano de la solución frente a las bacterias intestinales, se preparó una solución diluida del 5 % de heces a partir de una muestra de heces obtenida de un sujeto. Una parte alícuota de 10 ml de la suspensión de heces se puso en cada uno de 6 recipientes numerados de 1 a 6, a la que se añadió 15 ml de cada uno de la solución del Ejemplo 2, la solución de Colyte (Ejemplo de referencia 1), la solución de Picolight (Ejemplo de referencia 2), la solución de CoolPrep (Ejemplo de referencia 3), una solución del 12 % de xilitol (Ejemplo de referencia 6), y agua embotellada (control), respectivamente. A continuación, cada una de estas soluciones mixtas se dividió por la mitad y se envió a dos instituciones de control diferentes, el Instituto de Ciencias Médicas de Seúl (SCL), que es una institución acreditada por el CAP y la institución acreditada por KSLM/Fundación de Medicina de Laboratorio, y los laboratorios Green Cross (GC Laboratories), que es una institución acreditada por KSLM, para los ensayos de cultivo bacteriano.

Los resultados de los ensayos de cultivo bacteriano se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Ejemplo 2	Ejemplo de referencia 1 (Colyte)	Ejemplo de referencia 2 (Picolight)	Ejemplo de referencia 3 (CoolPrep)	Ejemplo de referencia 6 (xilitol)	Control (agua embotellada)
Recuento de colonias (UFC/ml) (GCLabs)	$2,2 \times 10^6$	$14,8 \times 10^6$	$17,3 \times 10^6$	$7,3 \times 10^6$	$10,2 \times 10^6$	$11,6 \times 10^6$
Recuento de colonias (UFC/ml) (SCL)	$0,9 \times 10^6$	150×10^6	150×10^6	60×10^6	60×10^6	60×10^6

Los resultados de la Tabla 2 muestran que el recuento de colonias fue el más bajo en el cultivo de la solución diluida de heces a la que se añadió la solución del Ejemplo 2. Además, se puede observar que la solución diluida de heces a la que se añadió también una solución de xilitol al 12 % (la misma concentración de xilitol que en el Ejemplo 2) dio un recuento de colonias similar al del control. Estos resultados confirman indirectamente el efecto antibacteriano del xilitol, lo que indica que el xilitol no promoverá el crecimiento de bacterias intestinales cuando se utiliza como ingrediente principal de una solución de lavado intestinal.

Los resultados anteriores demuestran que la preparación del Ejemplo 2 que comprende xilitol y ácido ascórbico como ingredientes principales es muy segura con respecto al crecimiento bacteriano intestinal y la producción resultante de gases combustibles en el colon.

- Dicho efecto antibacteriano excelente puede contribuir en gran medida a reducir la incidencia de infecciones postoperatorias cuando se utiliza la preparación de lavado intestinal de la presente invención como laxante para la preparación intestinal antes de la cirugía del colon. Debido a que durante la cirugía del colon puede ocurrir la contaminación por los contenidos intestinales, se ha establecido como norma la administración preoperatoria de antibióticos para prevenir la infección del sitio quirúrgico debido a dicha contaminación. Sin embargo, si se utiliza la preparación de lavado intestinal de la presente invención para la preparación intestinal preoperatoria, esta mata o inhibe las bacterias en los contenidos intestinales, reduciendo significativamente la posibilidad de infección incluso cuando se produce la contaminación por los contenidos intestinales.
- En vista de que las preparaciones de lavado intestinal existentes no se utilizan solo para la preparación intestinal antes de la colonoscopia, sino también como laxante principal para la preparación intestinal preoperatoria antes de la cirugía del colon, el efecto descrito anteriormente puede mejorar la importancia de la preparación de lavado intestinal de la presente invención.
- A partir de los dos ensayos de seguridad *in vitro* descritos anteriormente, se puede observar que la nueva preparación de lavado intestinal de acuerdo con la presente invención tiene el riesgo más bajo ya que minimiza la producción de gases combustibles hidrógeno y metano en comparación con las preparaciones de lavado de colon convencionales e inhibe el crecimiento bacteriano.

<Ejemplos comparativos 1 a 3>

Los Ejemplos comparativos 1 a 3 se prepararon para los experimentos comparativos relativos a la facilidad de administración, la eficacia de lavado intestinal y la seguridad de la preparación de lavado intestinal de la presente invención.

- En concreto, para experimentos *in vivo*, los productos para el lavado intestinal Colyte, Picolight, y CoolPrep disponibles en el mercado se mezclaron respectivamente con agua a sus cantidades de mezcla recomendadas para preparar las preparaciones de lavado intestinal para los Ejemplos comparativos 1 a 3. Las identidades de los agentes de lavado intestinal y el volumen de agua utilizado en los Ejemplos comparativos 1 a 3 se enumeran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

	Agente de lavado intestinal	Cantidad de agua
Ejemplo comparativo 1	8 bolsas Colyte	4 l
Ejemplo comparativo 2	3 bolsas Picolight	3,45 l
Ejemplo comparativo 3	4 bolsas CoolPrep	3 l (incluyendo 1 l de agua para la ingestión adicional)
- Colyte: Taejoon Pharm Co., Ltd., 34,65 g por bolsa - Picolight: Pharmbio Korea Co., Ltd., 16,37 g por bolsa - CoolPrep: Taejoon Pharm Co., Ltd., 56,402 g por bolsa		

- La Fig. 2 es una fotografía de las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos comparativos 1 a 3 antes de mezclar los ingredientes de lavado con el disolvente y las de los Ejemplos 1 y 2 después de mezclar los ingredientes de lavado con el disolvente, que muestra la dosificación para las preparaciones del Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3. Como se muestra en la Fig. 2, los Ejemplos 1 y 2 tienen las dosificaciones que se reducen drásticamente a un nivel de 1/8 a 1/6 en comparación con los Ejemplos comparativos 1 a 3.
- Las preparaciones de lavado intestinal preparadas en el Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplos comparativos 1 a 3 se evaluaron para determinar su rendimiento de lavado y su cumplimiento.
- Específicamente, se evaluaron la eficacia de lavado intestinal, la facilidad de administración, y la seguridad del Ejemplo comparativo 1 (n = 8), Ejemplo comparativo 2 (n = 45), Ejemplo comparativo 3 (n = 49), Ejemplo 1 (n = 48) y Ejemplo 2 (n = 50) en pacientes sometidos a colonoscopia. La razón de la pequeña población de sujetos en el Ejemplo comparativo 1 es que hay un límite en el reclutamiento de los sujetos puesto que los pacientes evitan activamente el polvo Colyte debido a la percepción generalizada de la incomodidad asociada a la ingestión de 4 l de la preparación.
- Los regímenes de dosificación detallados para los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos comparativos 1 a 3 son como sigue.

En el régimen de dosificación para los Ejemplos 1 y 2, a partir de 5 horas antes del examen programado, se ingirió un total de 500 ml de la solución de lavado intestinal a una velocidad de 100 ml (5 tragos, la mitad de un vaso de papel) cada 10 minutos para un total de 5 veces como regla general. Según este régimen, la ingestión del agente de lavado intestinal llevó de 40 a 50 minutos en total.

Con respecto al Ejemplo comparativo 1, es decir, los 4 l de polvo de Colyte, se siguió el régimen de dosificación recomendado en el manual del producto. A partir de las 6 horas antes del examen programado, se tomaron 250 ml

de la preparación de lavado cada 10 minutos durante un total de 16 veces, que nos llevó 2 horas y 30 minutos en total.

5 Con respecto al Ejemplo comparativo 2, es decir, 3,45 l de Picolight, se ingiere una bolsa proporcionada en el producto después de la dilución en 150 ml de agua a las 19:00 el día antes del examen, seguido de otro 1 l de agua durante una hora, y el proceso de se repitió dos veces el día de examen a las 5 horas y a las 4 horas antes de iniciar el examen.

10 Con respecto al Ejemplo comparativo 3, es decir, 3 l de CoolPrep, 1 l de la solución preparada se ingirió durante 1 hora (250 ml de solución cada 15 minutos) a las 19:00 el día antes del examen, y se ingirió otro 1 l de la solución preparada durante 1 hora el día de examen 5 horas antes de comenzar el examen. Los pacientes fueron instruidos para beber, además, 500 ml de agua por la noche y la mañana después de completar la ingestión de la solución diluida.

15 <Ejemplo experimental 2: Eficacia de lavado intestinal>

La eficacia del lavado intestinal se evaluó en dos aspectos: ① limpieza del colon y ② cantidad de burbujas.

20 Limpieza de colon

Para la evaluación de la limpieza del colon, un cirujano evalúa el nivel de limpieza del colon de un paciente utilizando una escala de cinco puntos (excelente, buena, regular, mala, falla) de acuerdo con los criterios que se muestran en la Tabla 5 y la Fig. 3. Para una evaluación justa, la evaluación se llevó a cabo en un ensayo a ciegas en el que el cirujano que realiza la colonoscopia no fue informado de la identidad de la preparación de lavado intestinal consumida por los pacientes individuales.

[Tabla 5]

Excelente	Lavado muy a fondo que permite la detección incluso de pequeñas lesiones
Buena	Un poco menos limpio que "excelente", aunque lo suficientemente limpio para permitir incluso la detección de pequeñas lesiones
Regular	Posible que se pierda uno o dos lesiones ≤ 5 mm
Mala	Es posible que se pasen por alto lesiones ≥ 5 mm debido a la mala limpieza, pero sin posibilidad de pasar por alto lesiones malignas, es decir, cáncer de colon
Falla	Exige repetir la preparación debido a la posibilidad de pasar por alto lesiones malignas, es decir, cáncer de colon

30 Los resultados de la evaluación de la limpieza del colon de acuerdo con los criterios mostrados en la Tabla 5 y la Fig. 3 se proporcionan en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Muestra n.º	Limpieza del colon (%)				
	Excelente	Buena	Regular	Mala	Falla
Ejemplo 1	50	41,7	4,2	2,1	0
Ejemplo 2	60	34	6	0	0
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	12,5	62,5	25	0	0
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	17,8	33,3	31,1	6,7	11,1
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	16,3	51	22,5	10,2	0

35 La Fig. 4a y la Fig. 4b presenta los resultados anteriores clasificados como "preparación intestinal efectiva", en referencia a las condiciones adecuadas para la colonoscopia y "preparación intestinal insuficiente", en referencia a las malas condiciones o imposibles para una colonoscopia precisa. "Preparación intestinal eficaz" incluye condiciones calificadas como Excelente o Buena, y "preparación intestinal insuficiente" incluye condiciones calificadas como Regular, Mala, o Falla.

40 Como puede verse en la Tabla 6, la Fig. 4a y la Fig. 4b, la tasa de preparación intestinal efectiva fue la más alta en el Ejemplo 2 para el 94 % seguido por el 91,7 % en el Ejemplo 1, mientras que en el Ejemplo comparativo 2 mostró ser el peor en limpieza con una tasa de preparación intestinal efectiva de tan solo el 50 %. El Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo comparativo 3 también mostraron tasas de preparación intestinal efectiva de solo el 75 % y el 67,3 %, respectivamente. Estos resultados se corresponden bastante con los informes en algunos artículos de investigación

extranjeros que indican que las preparaciones de PEG y preparaciones de fosfato muestran tasas de preparación intestinal adecuadas de aproximadamente el 70~75 % <"Colonoscopy preparation", ASGE technology committee, GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 69(No.7):1201-1209, 2009>.

- 5 Sin embargo, la preparación intestinal insuficiente como se observa con los Ejemplos comparativos 1 a 3 en realidad causa serios problemas, ya que no permite una colonoscopia precisa. Normalmente, la colonoscopia se repite cada 4-5 años. Si los resultados de la colonoscopia realizada con posterioridad a la preparación intestinal dolorosos son inexactos, de forma que no se detectan pólipos o cáncer temprano de colon, las enfermedades se suelen descuidar durante 4-5 años hasta el siguiente examen de detección, permitiendo potencialmente que los pólipos evolucionen en cáncer o que el cáncer de colon temprano evolucione a cáncer de colon avanzado.

Cantidad de burbujas

- 15 Además de la limpieza del colon, otro factor importante para una colonoscopia precisa es la presencia de burbujas en el colon. Casi todos los agentes de lavado intestinal tienden a generar burbujas en el colon después de la preparación intestinal. Por consiguiente, se requiere la prevención o eliminación de dichas burbujas a fin de inspeccionar a fondo la luz del colon para detectar lesiones, incluso pequeñas. Se observó la presencia o ausencia, así como la extensión de las burbujas después de la ingestión de las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos comparativos 1 a 3, y los resultados se muestran en la Tabla 7. La extensión de las burbujas se califica en una escala de tres puntos de "Ninguna", "Algunas" y "Sustancial". La Fig. 5 es una fotografía que muestra una cantidad sustancial de burbujas intracolónicas generadas después del consumo de la preparación de lavado intestinal de un Ejemplo comparativo.

[Tabla 7]

Muestras	Cantidad de burbujas (%)		
	Ninguna	Algunas	Sustancial
Ejemplo 1	85,4	14,6	0
Ejemplo 2	88	12	0
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	28,6	42,9	14,3
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	31,6	34,2	34,2
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	32,5	27,5	40

- 25 Como se muestra en los resultados anteriores, con los Ejemplos 1 y 2, no se generaron burbujas en el 85,4 % y 88 % de los sujetos, respectivamente. Sin embargo, con los Ejemplos comparativos 1 a 3, el porcentaje de sujetos que no desarrollan burbujas era de tan solo aproximadamente el 30 %. En particular, con los Ejemplos comparativos 2 y 3, se formaron cantidades sustanciales de burbujas en la medida en que el examen se vio muy interferido en más de uno de cada tres sujetos. Cuando se forman burbujas, se pueden lavar usando agentes farmacéuticos durante la colonoscopia. Sin embargo, se necesita una gran cantidad de esfuerzo y tiempo puesto que el área que se puede lavar de una vez es limitada. Por lo tanto, la excesiva formación de burbujas interfiere con la buena marcha de la colonoscopia y también se convierte en la razón para pasar por alto lesiones pequeñas. En cuanto a las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos 1 y 2, la prevención casi completa de la formación de burbujas permite la asignación de más tiempo a la observación de las lesiones, mientras que al mismo tiempo se reduce el tiempo del procedimiento, y también mejora la tasa de detección de la enfermedad debido a que la visión clara facilita la detección de lesiones pequeñas.

<Ejemplo experimental 3: Facilidad de administración>

- 40 La facilidad de administración se evaluó en cuatro aspectos: ① sabor del agente de lavado, ② molestias después de la administración, ③ deseo de recomendarlo a la familia, y ④ necesidad de mejora.

Sabor de los agentes de lavado

- 45 En un cuestionario, se pidió a los sujetos que evaluaran subjetivamente el sabor de los agentes de lavado del colon en una escala de tres puntos con "Muy desagradable", "Un poco desagradable", y "Regular". Los porcentajes de cada categoría de respuesta se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Muestras	Sabor de las preparaciones de lavado intestinal (%)		
	Muy desagradable	Un poco desagradable	Regular
Ejemplo 1	2,1	12,5	85,4
Ejemplo 2	0	10	90
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	12,5	37,5	50
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	2,2	4,4	93,4
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	14,3	53,1	32,6

50

Como se muestra en los resultados anteriores, con los Ejemplos 1 y 2, el 85,4 % y el 90 % de los sujetos, respectivamente, califican el sabor de los productos de lavado intestinal como "Regular", que son ligeramente más bajos que con el Ejemplo comparativo 2. Con el Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo comparativo 3, sin embargo, solo el 50 % y el 32,6 % de los sujetos, respectivamente, calificaron el sabor de los agentes de lavado intestinal como "Regular". En particular, con el Ejemplo comparativo 3, el porcentaje de sujetos que encontraron desagradable el sabor del agente de lavado intestinal fue mayor que con el Ejemplo comparativo 1 a pesar de que el volumen de ingestión se redujo a 3/4 en comparación con el Ejemplo comparativo 1.

Molestias después de la administración

Las molestias después de la administración se clasificaron en 4 grupos de dolor abdominal, distensión abdominal, vómitos y sed. En un cuestionario, se pidió a los sujetos que indicaran molestias percibidas subjetivamente, y los porcentajes de cada categoría de respuesta se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

Muestra	Molestias después de la administración (%)			
	Dolor abdominal	Distensión abdominal	Vómitos	Sed
Ejemplo 1	10,4	12,5	6,3	21,2
Ejemplo 2	10	12	8	18
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	0	12,5	37,5	0
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	20,9	18,6	9,3	14
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	10,4	10,4	37,5	18,8

Como puede verse en la Tabla 9, los Ejemplos 1 y 2 causaron un nivel de molestias que es menor o similar a productos de lavado intestinal existentes con respecto a los puntos de dolor abdominal, distensión abdominal y vómitos. Aunque el Ejemplo 1 produjo una incidencia relativamente alta de sed, esto parece ser atribuible al volumen de agua ingerida relativamente pequeño. El consumo adicional de agua por parte de los sujetos se restringió durante los ensayos con el fin de evaluar con precisión los efectos de los productos de lavado de colon, que también pueden haber afectado a los resultados anteriores. De hecho, la tasa de sujetos que se quejan de sed se reduce significativamente cuando, después de que se haya completado el ensayo, a los sujetos se les permite beber 1-2 tazas más de agua según sea necesario. En comparación, los vómitos fueron bastante frecuentes en el Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo comparativo 3, que parecen estar asociados al sabor desagradable de las preparaciones de PEG.

Disposición a recomendar

En un cuestionario, se preguntó a los sujetos si estarían dispuestos a recomendar a su familia la preparación de lavado intestinal que utilizan, y los porcentajes de sujetos que respondieron negativamente se muestran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Muestra	No recomendaría (%)
Ejemplo 1	6,3
Ejemplo 2	0
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	62,5
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	8,9
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	53

Como se muestra en los resultados anteriores, el porcentaje de sujetos que no recomendarían fue más alto en el Ejemplo comparativo 1, donde la preparación tiene un sabor desagradable y un gran volumen de ingestión, con el 62,5 % de los sujetos que respondieron que no estarían dispuestos a recomendar la preparación. El Ejemplo comparativo 3 también mostró un porcentaje de no recomendación sustancialmente alto, 53 %. El hecho de que el Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep) con un volumen de ingestión de 3 l mostrase un porcentaje de no recomendación que es 6 veces mayor que el del Ejemplo comparativo 2 (Picolight) con un volumen de ingestión de 3,45 l (8,9 % vs. 53 %) parece destacar la no preferencia por las preparaciones de PEG.

En el caso del Ejemplo comparativo 2 que mostraba la eficacia de lavado más baja, mientras que el porcentaje "Regular" en el sabor del agente de lavado era del 93,4 %, mayor que en el Ejemplo 1 (85,4 %) y en el Ejemplo 2 (90 %), el porcentaje de "No recomendación" también fue ligeramente superior a los Ejemplos 1 y 2. Esto puede estar relacionado con su gran volumen de ingestión que asciende a 3,45 l.

Necesidad de mejora

En un cuestionario, se les preguntó a los sujetos si la preparación de lavado intestinal que utilizan necesita mejorar, y los porcentajes de sujetos que respondieron afirmativamente se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Muestra	Necesidad de mejora (%)
Ejemplo 1	8,3
Ejemplo 2	8
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	62,5
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	35
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	58

De los resultados anteriores, se puede observar que el Ejemplo 2 muestra la satisfacción más alta, puesto que el porcentaje de sujetos que vieron la necesidad de mejora es el más bajo. En comparación, el hecho de que el 35 % de los sujetos viese la necesidad de una mejora en el Ejemplo comparativo 2, es decir, Picolight, que presentaba un alto cumplimiento en términos de sabor y buena disposición para recomendar, parece que hay una inconsistencia significativa si se compara con el porcentaje de "no recomendación" del 8,9 %. Esto únicamente se puede interpretar como una demanda de mejora en el volumen de ingestión excesivamente grande que asciende a 3,45 l. En vista de lo anterior, aunque el sabor de un agente de lavado intestinal es un factor con un gran impacto sobre la facilidad de administración, el volumen de ingestión también es un factor importante para la satisfacción de los pacientes.

Preferencias del paciente para el Ejemplo 1 y otros productos de lavado intestinal

Entre los sujetos que recibieron la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1, a 23 sujetos que habían experimentado previamente la preparación del colon se les preguntó si la facilidad de administración se había mejorado en comparación con sus experiencias anteriores de preparación de colon. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Facilidad de uso relativa		Porcentaje de sujetos que tienen experiencia con otros productos de lavado intestinal (%)
Más fácil	Mucho más fácil	51,8
	Un poco más fácil	31
Comparable		17,2
Más difícil		0

Como puede verse a partir de los resultados anteriores, el 83 % de los sujetos que habían experimentado otros agentes de lavado intestinal respondió que el consumo de la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1 era más fácil, mientras que ninguno de los sujetos encontró que fuese más difícil. Estos resultados permiten una comparación indirecta entre los agentes de lavado intestinal existentes en los Ejemplos comparativos 1 a 3 y la preparación del Ejemplo 1, que muestra una preferencia significativamente favorable para la preparación del Ejemplo 1.

<Ejemplo experimental 4: Seguridad (ensayo *in vivo*)>

La seguridad de cada agente de lavado intestinal se evaluó mediante la realización de análisis de sangre para la concentración de ácido ascórbico en la sangre, y la química de la sangre.

Medición de gas en el colon

Con respecto a la producción de gases combustibles, además del ensayo *in vitro* anterior que muestra la seguridad de la preparación de lavado intestinal de la presente invención, para cada uno de los 10 sujetos que utilizan la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1 o 2, se analizó el gas de colon real recogido durante su colonoscopia.

Los resultados mostraron que la concentración de metano era del 0,1~0,2 % en volumen y la concentración de hidrógeno era de 1~4 ppm, lo que demuestra directamente que las concentraciones de estos gases no se encuentran ni de cerca próximas a sus concentraciones explosivas mínimas, es decir, el 5 % y 4000 ppm, respectivamente.

Concentración de ácido ascórbico en sangre

Tras el consumo de las preparaciones de lavado intestinal, se tomaron muestras de sangre de los sujetos justo antes de su colonoscopia, y las concentraciones de ácido ascórbico en la sangre se midieron en el SCL (Instituto de Ciencias Médicas de Seúl), una institución de ensayos equipada con un aparato para la medición de los niveles sanguíneos de ácido ascórbico. Los valores medios resultantes se enumeran en la Tabla 13.

[Tabla 13]

Muestra	Concentración media de ácido ascórbico en sangre (intervalo de referencia: 2-20 µg/ml)
Ejemplo 1	37,4
Ejemplo 2	33,7
Ejemplo comparativo 1	7,6
Ejemplo comparativo 2	6,9
Ejemplo comparativo 3	30,4

El intervalo de referencia para la concentración de ácido ascórbico en sangre es de 2-20 µg/ml. Se puede esperar que la concentración de ácido ascórbico en sangre esté elevada transitoriamente por encima del intervalo de referencia con el Ejemplo comparativo 3, donde se mezclan 21,2 g de ácido ascórbico en el líquido ingerido, así como con el Ejemplo 1 que contiene 48 g de compuestos de ácido ascórbico y en el Ejemplo 2 que contiene 30 g de ácido ascórbico. Sin embargo, puesto que el ácido ascórbico es soluble en agua, el ácido ascórbico en sangre que supere el valor de referencia se excreta directamente a través del riñón para reducir su concentración en sangre hasta valores normales.

Además, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ha confirmado oficialmente que dosis altas de ácido ascórbico no es perjudicial para el cuerpo humano (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/highdosevitaminc/healthprofessional/pag/AllPages>).

Desde la década de 1970, se han realizado muchos estudios para determinar si una inyección intravenosa de una dosis alta de ácido ascórbico tiene efectos terapéuticos en varios tipos de cáncer. Si bien no hay consenso sobre su efecto terapéutico, se ha confirmado que, a excepción de las personas con deficiencia de G6PD, trastornos renales o litiasis urinaria, a una persona sana se le pueden administrar de forma segura por vía intravenosa hasta 1,5 g/kg de ácido ascórbico <"Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use", Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al., Ann Intern Med 140 (7), 533-7, 2004; "Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy", Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al., Ann Oncol 19 (11), 1969-74, 2008>.

También en un ensayo clínico en fase I realizado en 2013 se ha informado que 15 g de ácido ascórbico por vía intravenosa durante 30 minutos dos veces por semana durante cuatro semanas eleva el nivel de ácido ascórbico en sangre en al menos 350 mg/dl (3500 µg/ml), y sin embargo era muy bien tolerado y no causaba efectos adversos graves <"Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial", Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ,>.

La información anterior se encuentra en los recursos oficiales publicados en la página web del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, lo que confirma que la alta concentración arterial de ácido ascórbico no causa ningún daño a la salud humana. Además, la concentración en sangre de ácido ascórbico anteriormente mencionada de 3500 µg/ml es de casi 175 veces el límite superior de su intervalo de referencia y 94 veces la concentración de 37,4 mg/ml, la concentración promedio de ácido ascórbico en sangre observada después de usar la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1. De este modo, se puede observar que la elevación de la concentración de ácido ascórbico después de consumir la preparación de lavado intestinal del Ejemplo 1 o 2 no hace daño a la salud humana.

Se cree que por estas razones, el MoviPrep® pudo ser aprobado sin dificultad por la FDA de Estados Unidos como agente de lavado intestinal a pesar de tener la misma composición que CoolPrep (utilizado en el Ejemplo comparativo 3), que se ha demostrado que causa la elevación transitoria del nivel de ácido ascórbico en sangre.

Otros ensayos químicos sanguíneos

Como ensayos químicos sanguíneos adicionales, se midieron las concentraciones de oligoelementos esenciales, las concentraciones de electrolitos, las concentraciones de nitrógeno de la urea en sangre (BUN) y la creatinina, que son indicadores de la función renal, así como las enzimas hepáticas AST (GOT) y ALT (GPT) que reflejan daños en hígado y en las Tablas 14 a 17 se muestran los resultados. Se recogió la sangre justo antes de la colonoscopia y se tomaron mediciones en el Departamento de Medicina de Laboratorio del Joyful Hospital siguiendo los protocolos habituales.

[Tabla 14]

Muestra	P (intervalo de referencia: 2,5-5,5 mg/dl)	Mg (intervalo de referencia: 1,58-2,55 mg/dl)	Ca (intervalo de referencia: 8,6-10,2 mg/dl)
Ejemplo 1	4,6	2,4	9,9
Ejemplo 2	4,5	2,3	9,7
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	3,6	2,2	9,6
Ejemplo comparativo	3,8	2,6	9,6

2 (Picolight)			
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	3,9	2,2	9,8

[Tabla 15]

Muestra	Na (intervalo de referencia: 135-145 mmol/l)	K (intervalo de referencia: 3,5-5,5 mmol/l)	Cl (intervalo de referencia: 98-110 mmol/l)
Ejemplo 1	144,5	4,5	107,2
Ejemplo 2	141	4,8	105
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	143,3	4,4	103,5
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	141	4,3	99,3
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	144,9	4,6	108,2

[Tabla 16]

Muestra	BUN (intervalo de referencia: 5-23 mg/dl)	La creatinina (intervalo de referencia: 0,5-1,2 mg/dl)
Ejemplo 1	12,8	0,9
Ejemplo 2	9,3	0,9
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	8,9	0,8
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	10,2	0,8
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	12,4	0,8

5

[Tabla 17]

Muestras	AST (GOT) (intervalo de referencia: 0-32 UI/l)	ALT (GPT) (intervalo de referencia: 0-31 UI/l)
Ejemplo 1	27,5	25,3
Ejemplo 2	29,7	23,6
Ejemplo comparativo 1 (Colyte)	25,9	19,7
Ejemplo comparativo 2 (Picolight)	27	26,6
Ejemplo comparativo 3 (CoolPrep)	28	24,3

10 Como puede verse a partir de los resultados anteriores, excepto por el hecho de que la concentración de magnesio estaba ligeramente elevada a 2,6 mg/dl (intervalo de referencia 1,58-2,55 mg/dl) en sujetos que tomaron la preparación de lavado intestinal del Ejemplo comparativo 2, no se observaron anomalías en los resultados para las concentraciones de oligoelementos esenciales y electrolitos, indicadores de función renal BUN y creatinina, y las enzimas hepáticas AST y ALT, para todos los productos de lavado intestinal.

15 La razón por la cual la concentración de magnesio en sangre estaba elevada más allá de su intervalo de referencia en pacientes que usaron la preparación de lavado intestinal del Ejemplo comparativo 2 es que los ingredientes de Picolight incluyen una gran cantidad de óxido de magnesio (10,5 g).

20 Para resumir, se ha demostrado que, al igual que otros agentes de lavado intestinal, las preparaciones de lavado intestinal de los Ejemplos 1 y 2 son formulaciones seguras que no causan anomalías hematoquímicas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de lavado intestinal para su uso en el lavado intestinal que comprende:
 - 5 como primer ingrediente de lavado, al menos un alcohol de azúcar seleccionado entre xilitol, sorbitol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotriitol, maltotetraitol y poliglicitol; como segundo ingrediente de lavado, ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico; y un disolvente acuoso,
 - 10 en la que la concentración de dicho primer ingrediente de lavado es de 10 g/l a 500 g/l basada en la preparación total, la concentración de dicho segundo ingrediente de lavado es de 15 g/l a 500 g/l basada en la preparación total y el volumen de dicho disolvente acuoso es 0,1 l a 1,0 l.
 2. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en donde la preparación además comprende, como tercer ingrediente de lavado, bisacodilo, y la concentración de dicho tercer ingrediente de lavado
 - 15 es de 5 mg/l a 50 mg/l basada en la preparación total.
 3. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 2, en la que dicho tercer ingrediente de lavado está incorporado en forma de suspensión.
 - 20 4. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en donde la preparación comprende además un agente antiespumante, y la concentración de dicho agente antiespumante es de 100 mg/l a 2 g/l basada en la preparación total y dicho agente antiespumante es simeticona.
 5. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en donde la preparación comprende además
 - 25 un ingrediente de lavado seleccionado entre ácido cítrico, magnesio, docusato de sodio, extracto de senna, extracto de aloe, extracto de ajo, pectina, zinc y cafeína.
 6. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en donde la preparación comprende además
 - 30 una sal de bicarbonato seleccionada entre bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio, y la concentración de dicha sal de bicarbonato es de 0,1 g/l a 10 g/l basada en la preparación total, en el caso del bicarbonato de sodio, y de 0,1 g/l a 20 g/l basada en la preparación total, en el caso del bicarbonato de potasio.
 7. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en donde la preparación comprende además
 - 35 un calmante gastrointestinal seleccionado entre jengibre, hierbabuena y manzanilla, y la concentración de dicho calmante gastrointestinal es de 5 g/l a 50 g/l basada en la preparación total.
 8. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho primer ingrediente de lavado es xilitol.
 - 40 9. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho primer ingrediente de lavado es sorbitol.
 10. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho primer ingrediente de
 - 45 lavado es una mezcla de xilitol y sorbitol.
 11. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que, cuando dicho segundo
 - 50 ingrediente de lavado es una mezcla de ácido ascórbico y una sal del ácido ascórbico, la relación de masa de ácido ascórbico a la sal del ácido ascórbico oscila de 99:1 a 60:40.
 12. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente acuoso es agua,
 - 55 agua carbonatada, agua ionizada alcalina o una bebida.
 13. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente acuoso es agua
 - 55 carbonatada.
 14. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que la concentración de dicho primer
 - 60 ingrediente de lavado es de 50 g/l a 150 g/l basada en la preparación total.
 15. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que la concentración de dicho
 - 60 segundo ingrediente de lavado es de 30 g/l a 200 g/l basada en la preparación total.
 16. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 1, en la que el volumen de dicho disolvente
 - 65 acuoso es de 0,3 l a 0,7 l.
 17. La preparación de lavado intestinal para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la
 - 65 preparación es un producto de un solo componente.

18. La preparación de lavado intestinal para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la preparación es un producto de dos componentes.

5 19. La preparación de lavado intestinal para el uso de la reivindicación 18, en donde la preparación está formulada en un producto de dos componentes que consiste en (i) un paquete que contiene una solución altamente concentrada formulada mediante la mezcla de todos los ingredientes en 0,05 l a 0,2 l de volumen total de dicho disolvente acuoso y (ii) un paquete separado que contiene la cantidad restante del disolvente acuoso que es su volumen total menos el volumen utilizado en la formulación de la solución altamente concentrada.

Fig. 1

		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5
Ejemplo 1						
Media	0	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Ejemplo de referencia 1						
Media	$5,8 \times 10^8$	$5,0 \times 10^8$	$8,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$	$8,0 \times 10^8$
Ejemplo de referencia 2						
Media	$2,6 \times 10^8$	$1,4 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$1,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$6,0 \times 10^8$
Ejemplo de referencia 3						
Media	$2,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$1,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$3,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$
Ejemplo de referencia 4						
Media	$4,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$	$5,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$	$9,0 \times 10^8$
Ejemplo de referencia 5						
Media	$4,0 \times 10^8$	$3,5 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$3,0 \times 10^8$	$9,0 \times 10^8$
Control						
Media	$4,1 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$	$5,0 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$7,0 \times 10^8$

Unidades: UFC/ml

Fig. 2

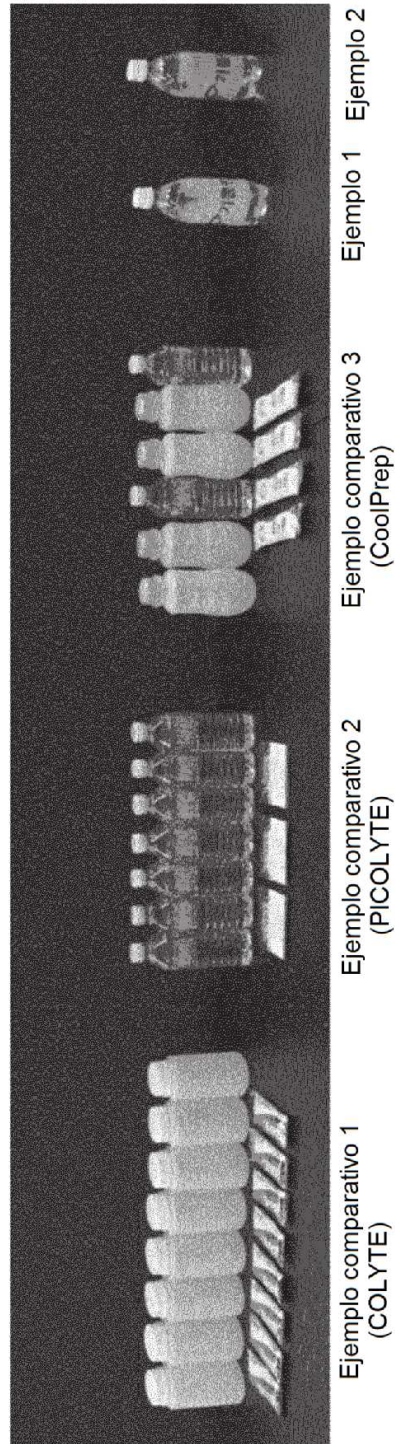
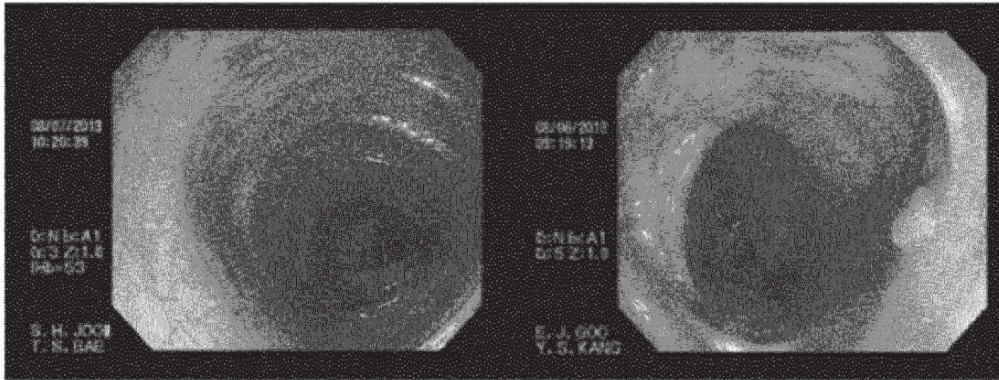
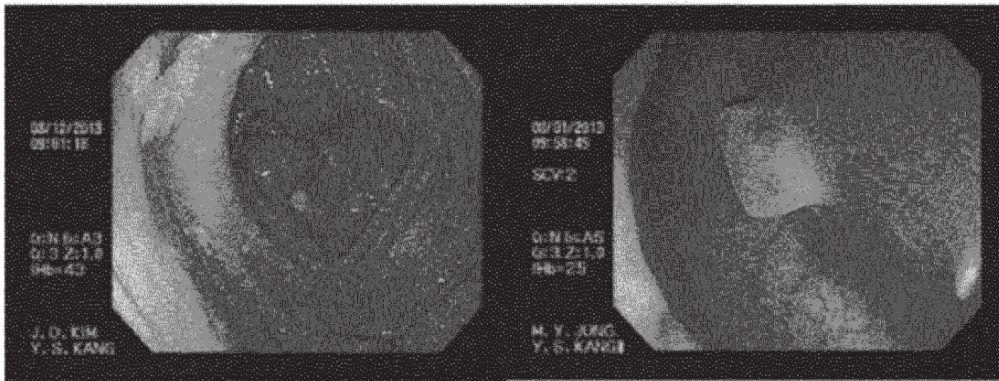


Fig. 3



Excelente

Buena



Regular

Mala

Fig. 4A

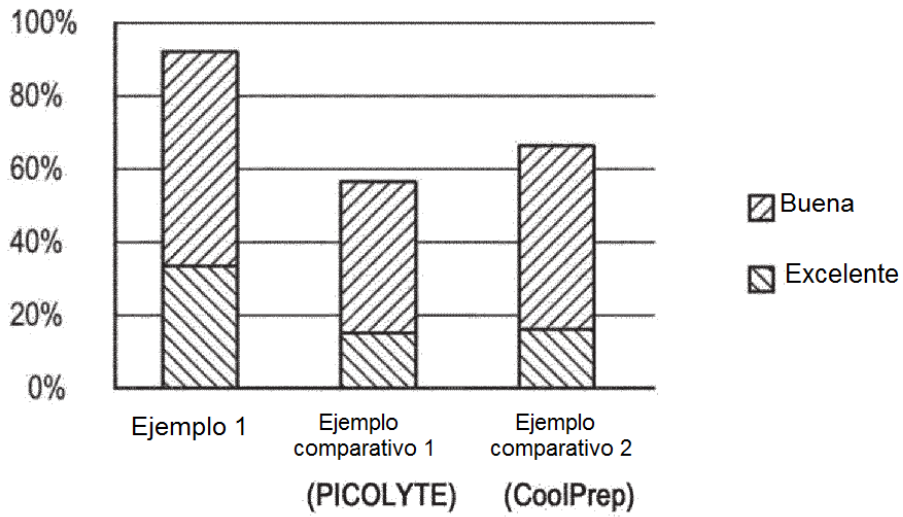


Fig. 4B

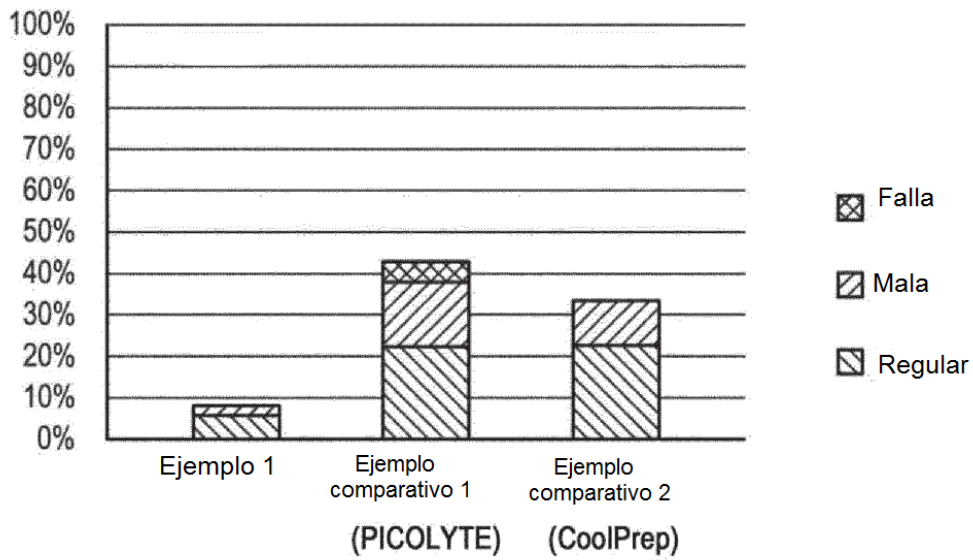


Fig. 5

