

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/GB2012/050526**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12123720**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12710777 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2683375**

54 Título: **Preparación de colonoscopia**

30 Prioridad:

11.03.2011 GB 201104202

11.03.2011 GB 201104200

23.08.2011 GB 201114629

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

28.02.2017

73 Titular/es:

NORGINE B.V. (100.0%)

Hogehilweg 7

1101 CA Amsterdam ZO, NL

72 Inventor/es:

HALPHEN, MARC;

GRUSS, HANS-JÜRGEN;

COX, IAN;

COCKETT, ALASDAIR;

STEIN, PETER y

UNGAR, ALEX

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 603 570 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

Preparación de colonoscopia

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de limpieza del colon utilizando soluciones de limpieza de colon, y composiciones y kits asociados con el mismo. Las composiciones de limpieza de colon también se conocen como soluciones de lavado, productos de limpieza del intestino, purgantes o evacuentes de colon.

10 La limpieza del colon o del intestino es importante antes de numerosos procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, incluyendo colonoscopia, exploración con enema de bario, sigmoidoscopia y cirugía de colon. Tales procedimientos se llevan a cabo a menudo de forma ambulatoria y por lo tanto es deseable que la limpieza de colon se lleve a cabo por el paciente en su casa, antes de la llegada al hospital o cirugía en donde el procedimiento se llevará a cabo. Por lo tanto, es importante que el cumplimiento del paciente sea bueno sin supervisión médica si la limpieza de colon satisfactoria se debe lograr antes del procedimiento.

15 El lavado intestinal, en el cual se ingiere un gran volumen de una solución de electrolito que contiene sulfato de sodio y polietilenglicol, es uno de los procedimientos más comunes para la limpieza de colon. Estos agentes osmóticamente activos son no absorbibles o sólo escasamente absorbible y por lo tanto retienen agua en el intestino, dando como resultado diarrea copiosa y la limpieza del colon.

20 Para una limpieza eficaz, muchas de estas composiciones se deben ingerir en cantidades de entre 2 a 4 litros. El sabor desagradable de estas composiciones en combinación con los grandes volúmenes necesarios para ser ingeridos a menudo contribuye a náuseas o vómitos, lo que resulta en un pobre cumplimiento del paciente y la falta de consumir el volumen total de la solución. El pobre cumplimiento del paciente puede conducir a una preparación inadecuada del colon que puede, a su vez, conducir a la cancelación o hacer necesario la repetición de la colonoscopia o, peor aún, a la no detección de lesiones o pólipos indicativos de riesgo de cáncer

25 Una serie de composiciones de limpieza de colon mejoradas se describen en el documento WO 2004/037292. Una composición de limpieza de colon de acuerdo con el documento WO 2004/037292 que comprende polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, un componente ascorbato, electrolitos, edulcorante y saborizante se comercializa como un polvo para solución oral bajo la marca comercial MOVIPREP® (marca comercial registrada de Velinor AG, un miembro de Norgine group of companies). La solución MOVIPREP es eficaz a pesar de ser tomada en un volumen sustancialmente menor que otras soluciones de limpieza de colon. Por lo general, sólo 2 litros de la solución tienen que ser tomados por un paciente adulto, un beneficio significativo en comparación con tomar 4 litros de las soluciones anteriores.

30 En el documento WO2006/122104, se describen composiciones purgantes de polietilenglicol que tienen un peso molecular medio de al menos 1000, o al menos 4.000. En el documento WO2011/007153, se describe una composición seca para la mezcla con agua, para su uso en la limpieza de colon, en donde la composición se presenta opcionalmente, en dos o más partes y comprende, por litro de solución que se va a realizar, los siguientes componentes: (a) 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500; (b) 6 a 9 g de sulfato de sodio; (c) 2 a 3 g de cloruro de sodio; (d) 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio; (e) 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico; y (f) saborizante de naranja. En Parente, F, et al, (Dig Liver Dis. 2009 Feb;41(2), 87-95), y en the ASGE Technology Committee summary in Gastrointestinal Endoscopy, 2009, 69(7), 1201-1209, se han resumido preparaciones intestinales antes de la colonoscopia.

35

40 Diversos regímenes para el momento de la ingestión de soluciones de limpieza de colon se mencionan en la literatura y en los folletos de información para el paciente que acompañan a los productos de limpieza de colon. Por ejemplo, la solución MOVIPREP mencionada anteriormente se puede tomar (opcionalmente, con líquidos claros adicionales que también opcionalmente, se toman) por la noche antes del examen o procedimiento, o la solución MOVIPREP puede tomarse en un régimen de "dosis dividida", con aproximadamente la mitad de la solución de limpieza que se toma la noche antes del examen o procedimiento de ("primera dosis"), y el resto que se toma la mañana siguiente ("segunda dosis").

45

A pesar de los avances que se han hecho, todos los productos de limpieza de colon en el mercado seguirán requiriendo que un sujeto ingiera un gran volumen de solución (2 litros en el caso de la solución MOVIPREP). Muchos sujetos encuentran la ingestión de un gran volumen desagradable o difícil y cumplimiento pobre del paciente, por lo tanto, sigue siendo un problema. Sigue habiendo una necesidad de soluciones de limpieza de colon alternativas que sean eficaces cuando se ingieren en volúmenes pequeños.

50

Al comparar los perfiles farmacocinéticos de los componentes de la solución MOVIPREP (componente ascorbato, sulfato de sodio, PEG 3350 y electrolitos) en sujetos que habían tomado la solución en el régimen de la "noche antes de" con los perfiles farmacocinéticos en sujetos que habían tomado la solución en el régimen de "dosis dividida" en un estudio clínico, los presentes inventores encontraron que una proporción sorprendentemente alta del componente ascorbato de la primera dosis del régimen "dosis dividida" fue absorbida en circulaciones de los sujetos. La

55

proporción del componente ascorbato que se encontró que se absorbe en la circulación después con el tiempo se excretó en la orina de los sujetos, en lugar de ser expulsado en las heces. Aunque esta absorción en la circulación no es perjudicial para el sujeto, reduce la fuerza osmótica de la solución, y por lo tanto reduce la capacidad de la solución para limpiar el colon. También es un desperdicio del componente. El hallazgo fue sorprendente en vista de la opinión comúnmente aceptada en la literatura de que un máximo de 3 g por día de ácido ascórbico puede ser absorbido en el intestino (Hornig, D. et al., Int. J. Vit. Nutr. Res., 1980, 50, 309). Las soluciones de limpieza de colon que contienen ascorbato han sido formuladas hasta la fecha sobre esta base.

La invención proporciona así, en un primer aspecto, una solución de limpieza de colon, que comprende:

- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y
- b) 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

La solución de la invención es una solución limpieza de colon sorprendentemente eficaz según mide por la producción de heces, que proporciona un despeje satisfactorio de las heces del colon con la ingestión de un volumen total de solución menor que con las soluciones de 2 o 4 litros estándar de la técnica anterior.

El anión ascorbato puede ser proporcionado por el ácido ascórbico, por una o más sales de ácido ascórbico, o por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Para mayor conveniencia, se hará referencia en este documento como el "componente ascorbato". Las sales apropiadas incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. Por ejemplo, una sal se puede seleccionar de sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. Por ejemplo, las sales preferidas de ácido ascórbico incluyen ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio. En una realización, el anión ascorbato se proporciona por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico seleccionadas de ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio, o una mezcla de los mismos. Las sales particularmente preferidas de ácido ascórbico son ascorbato de magnesio y ascorbato de sodio, por ejemplo, ascorbato de sodio. En una realización, la solución comprende ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico (y preferiblemente no más ascorbato), por ejemplo, ácido ascórbico y ascorbato de sodio (y preferiblemente no más ascorbato), o ácido ascórbico y ascorbato de magnesio (y preferiblemente no más ascorbato).

La solución de la invención comprende preferiblemente anión ascorbato en una concentración de: 300-1500 mmol por litro, por ejemplo 300-1200 mmol por litro, por ejemplo 300-1000 mmol por litro, por ejemplo 300-850 mmol por litro, por ejemplo 350-800 mmol por litro, por ejemplo 400-700 mmol por litro.

El ácido ascórbico tiene un peso molecular de 176 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 300 a 2000 mmol de anión ascorbato por litro se pueden proporcionar por 52,8 a 352 g/litro de ácido ascórbico.

El ascorbato de sodio tiene un peso molecular de 198 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 300 a 2000 mmol de anión ascorbato por litro se pueden proporcionar por 59,4 a 396 g/litro de ascorbato de sodio.

El ascorbato de potasio tiene un peso molecular de 214 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 300 a 2000 mmol de anión ascorbato por litro se pueden proporcionar por 64,2 a 428 g/litro de ascorbato de potasio

Ascorbato de magnesio tiene un peso molecular de 374,5 g/mol y cada mol de ascorbato de magnesio proporciona dos moles de ascorbato. De acuerdo con lo anterior, los 300 a 2000 mmol de anión ascorbato por litro se pueden proporcionar por 56,2 a 374,5 g/litro de ascorbato de magnesio.

Dependiendo del pH de la solución, algún anión ascorbato puede estar protonado y por lo tanto existen como ácido ascórbico libre. En el pH de las soluciones que por lo general serían administradas, sólo una proporción muy pequeña de ascorbato se protona. En los cálculos de las concentraciones de "anión ascorbato" en este documento, la concentración de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todos los aniones ascorbato presentes, incluyendo la proporción que se protona.

Una solución de la invención comprende 50 a 450 g/litro de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Por ejemplo, una solución de la invención comprende 50 a 300 g/litro de componente ascorbato, por ejemplo 50 a 200 g/litro, por ejemplo 60 a 150 g/litro, por ejemplo 60 a 120 g/litro, por ejemplo 80 a 120 g/litro, por ejemplo 100 a 120 g/litro.

En una realización, el componente ascorbato consiste esencialmente de ascorbato de sodio solo. Por ejemplo, puede estar presente en una cantidad como se mencionó justo anteriormente.

En una realización alternativa, el componente ascorbato comprende (o consiste esencialmente en) ascorbato de sodio y ácido ascórbico. Por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad total como se mencionó justo

anteriormente. Pueden estar en una proporción en peso de ascorbato de sodio: ácido ascórbico desde 1:10 a 10: 1, por ejemplo 2: 8 a 8: 2, por ejemplo 3: 7 a 7: 3, por ejemplo 1,4: 1 a 1,8: 1.

5 En una realización alternativa, el componente ascorbato comprende (o consiste esencialmente en) ascorbato de sodio y ascorbato de magnesio. Por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad total como se mencionó justo anteriormente. Pueden estar en una proporción en peso de ascorbato de sodio: ascorbato de magnesio desde 1:10 a 10: 1, por ejemplo 2:8 a 8:2, por ejemplo 3:7 a 7:3, por ejemplo 1,8:1 a 1,4: 1.

10 La solución de limpieza comprende polietilenglicol. El polietilenglicol (PEG) puede, por ejemplo, tener un peso molecular medio de 2000 a 8000, por ejemplo 2500 a 4500 Da, por ejemplo 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000 como se define en las farmacopeas nacionales. Ejemplos adicionales de PEG apropiados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogol, por ejemplo, Macrogol 3350 o Macrogol 4000.

La solución de limpieza comprende 10 a 200 g por litro de PEG. Preferiblemente, la solución comprende 10 a 160 g por litro de PEG, más preferiblemente 10 a 120 g por litro, por ejemplo 20 a 100 g por litro, por ejemplo 30 a 90 g por litro, por ejemplo 40 g por litro u 80 g por litro.

15 La solución de limpieza puede comprender adicionalmente uno o más de:

c) uno o más electrolitos;

d) uno o más metales alcalinos o sulfatos de metal alcalinotérreo;

e) uno o más agentes saborizantes;

f) uno o más edulcorantes.

20 La solución de limpieza puede comprender uno o más electrolitos. Los electrolitos incluyen sales de sodio, potasio, calcio y magnesio, en particular, sodio y potasio; y sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y carbonato, particularmente cloruro. Los electrolitos preferidos son cloruro de sodio y cloruro de potasio. En una realización, la solución está sustancialmente libre de bicarbonato de sodio.

25 Por ejemplo, la solución puede comprender cloruro de sodio a una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente a una concentración de 2 a 8 g por litro, por ejemplo 3 a 7 g por litro.

Por ejemplo, la solución puede comprender cloruro de potasio a una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, cloruro de potasio puede estar presente a una concentración de 1 a 8 g por litro, por ejemplo 1,5 a 6 g por litro, por ejemplo 2 a 5 g por litro.

30 En una realización, la solución comprende cloruro de sodio y cloruro de potasio. Pueden estar presentes en las cantidades mencionadas justo anteriormente. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente a una concentración de 3 a 7 g por litro y cloruro de potasio pueden estar presentes a una concentración de 2 a 5 g por litro.

35 La solución de limpieza puede comprender uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos (en adelante denominado como un "componente de sulfato"). Un sulfato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, se puede seleccionar a partir de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio. La solución puede comprender más de uno de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo, los tres. Preferiblemente, el componente de sulfato es o incluye sulfato de sodio. En una realización, la solución no comprende un componente de sulfato.

40 Por ejemplo, la solución puede comprender un componente sulfato a una concentración de 2 a 20 g por litro, por ejemplo 5 a 15 g por litro, por ejemplo 8 a 15 g por litro, por ejemplo 10 a 14 g por litro, por ejemplo 12 g por litro. La una o más sales de sulfato se pueden proporcionar en cualquier forma farmacéuticamente aceptable: pueden ser cada uno anhídrido, o estar en una forma hidratada. Los pesos mencionados en este documento se refieren al peso de la sal de sulfato excluyendo cualquier agua de hidratación.

45 En las soluciones de la invención descritas en este documento, las cantidades de los componentes individuales citados no incluyen algunos solutos que pueden estar presentes en el agua utilizada para preparar las soluciones, por ejemplo, en zonas de agua dura puede haber cantidades significativas de carbonatos de Ca^{2+} y Mg^{2+} , bicarbonatos o sulfatos presentes en el agua del grifo.

50 La solución de limpieza incluye preferiblemente un agente saborizante. Un saborizante para el uso en composiciones de la invención debe enmascarar preferiblemente la salinidad, ser relativamente dulce pero no excesivamente, y ser estable en la composición. Un saborizante hace las soluciones más agradables al paladar y

por lo tanto ayuda al cumplimiento del paciente. Los saborizantes preferidos incluyen limón, por ejemplo, Limón de Ungerer (disponible en Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP), fresa, por ejemplo, fresa de Ungerer, pomelo, por ejemplo, saborizante de pomelo de Ungerer en polvo, grosella negra, por ejemplo, grosella negra de Ungerer, piña, por ejemplo, saborizante de piña IFF (International Flavours and Fragrances) en polvo y vainilla/limón y lima, por ejemplo, Vainilla de IFF y limón y lima de Givaudin Roure Flav-o-lok. Estos y otros saborizantes apropiados están disponibles de International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) o Firmenich

(Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Los saborizantes más preferidos son de limón, kiwi, fresa y pomelo.

10 La cantidad de saborizante requerida depende de la naturaleza y la fuerza del aroma en cuestión. Por lo general, es 0,05 a 2,0 g por litro.

15 La solución de limpieza incluye preferiblemente un edulcorante. Los edulcorantes a base de azúcar en general, no son apropiados para las composiciones de limpieza de colon porque la entrega de azúcares no absorbidos al colon proporciona un substrato para las bacterias. Tales azúcares pueden ser metabolizados por las bacterias para formar gases explosivos tales como hidrógeno y metano. La presencia de gases explosivos en el colon puede ser altamente peligrosa cuando el aparato eléctrico es para ser utilizado durante la colonoscopia u otro tipo de procedimientos. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfame de potasio (acesulfame K), sucralosa y sacarina, y/o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de aspartamo y acesulfame de potasio (acesulfame K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de sucralosa y acesulfame de potasio (acesulfame K). Alternativamente, las composiciones de la invención pueden estar sustancialmente libres de edulcorantes añadidos, por ejemplo, para reducir al mínimo el número de diferentes componentes en las composiciones. El ácido cítrico también puede estar presente como un potenciador del sabor. El ácido cítrico y/o sales de los mismos pueden reemplazar parte o la totalidad del ascorbato en soluciones de la invención.

25 La cantidad de edulcorante requerida depende de la naturaleza y la fuerza del edulcorante que se está considerando. Por lo general, es 0,10 a 1,0 g por litro.

La invención proporciona de este modo una solución de limpieza de colon, que comprende:

a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato;

b) 10 a 200 g por litro de PEG.

30 c) uno o más electrolitos;

d) opcionalmente, uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo;

e) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y

f) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

35 En particular, la invención proporciona una solución de limpieza de colon que comprende (o consiste esencialmente en agua y):

a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato;

b) 10 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;

c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;

d) opcionalmente, sulfato de sodio;

40 e) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y

f) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

Cada uno de c) y d) puede estar presente en las concentraciones descritas anteriormente. Cada uno de e) y f) puede ser como se ha descrito anteriormente y/o estar en las concentraciones descritas anteriormente.

45 En particular, la invención proporciona una solución de limpieza de colon que comprende (o consiste esencialmente en agua y):

- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato;
- b) 10 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- 5 f) uno o más edulcorantes.

En una realización, el uno o más componentes de c), d), e) y f) están presentes en la solución. En una presentación alternativa, algunos o todos los componentes c), d) e) y f) puede ser proporcionados por separado de la solución, por ejemplo, en un comprimido o cápsula. En una realización, la solución puede comprender a) el componente ascorbato y b) PEG, y saborizante opcional y edulcorante (e) y f)), y un comprimido o cápsula puede comprender c) el uno o más electrolitos y/o d) el uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, de nuevo con saborizante y edulcorante opcional (e) y f)). El saborizante y edulcorantes no necesitan ser los mismos en el comprimido o cápsula como en la solución.

En general, no es necesario que las soluciones incluyan conservantes o antioxidantes. Sin embargo, se pueden utilizar bajos niveles de antioxidantes o conservantes si es necesario.

15 Preferiblemente, la solución de limpieza de colon es hiperosmótica. Es decir que tiene una resistencia osmótica mayor que la sangre en el cuerpo humano. Puede, por ejemplo, tener una osmolalidad medida en el intervalo de 500 a 2000 mOsmol/kg. Por ejemplo, la osmolalidad puede estar en el intervalo de 700 a 1800 mOsmol/kg, por ejemplo 800 a 1700 mOsmol/kg, por ejemplo 900 a 1600 mOsmol/kg, por ejemplo 900 a 1300 mOsmol/kg, por ejemplo 1000 a 1300 mOsmol /kg.

20 La osmolalidad se puede medir de varias maneras. En general, se utiliza ya sea la disminución del punto de congelación o alteración de presión de vapor. Por ejemplo, se puede utilizar un osmómetro de Advanced Instruments, Inc Modelo 3250 (un dispositivo de depresión de punto de congelación). También se puede utilizar la medición de la presión de vapor, por ejemplo, utilizando un dispositivo ELITech Group Vapro 5600. Los valores de osmolalidad citados en este documento se toman preferiblemente para que sean los valores medidos utilizando un osmómetro de depresión del punto de congelación, por ejemplo, utilizando un osmómetro Advanced Instruments, Inc Modelo 3250 siguiendo el procedimiento operativo estándar.

25 Cuando se lleva a cabo un tratamiento de limpieza del intestino, por lo general un sujeto toma una dosis única o una dosis dividida de la solución de limpieza. En un tratamiento de dosis dividida, por lo general se toman dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, por ejemplo, un intervalo durante la noche. Cada dosis de un tratamiento de dosis dividida es más pequeña que la dosis en el tratamiento de dosis única. En un tratamiento de dosis dividida, las dos dosis pueden cada una tener la misma composición, o pueden ser diferentes.

30 Para un tratamiento de dosis única, la solución de la invención se puede tomar en un volumen de 700 a 1500 mL. Por ejemplo, el sujeto puede tomar de 750 mL a 1300 mL de la solución, por ejemplo 800 a 1200 mL, por ejemplo 900 a 1100 mL, por ejemplo 1000 mL. En una realización, el sujeto puede tomar algún líquido claro adicional. El líquido claro adicional se puede tomar después de tomar la solución. Alternativamente, el líquido claro adicional puede ser coadministrado con la ingesta de la solución de la invención. Por "coadministrado" se entiende la administración coordinada de una solución de la invención con un líquido claro.

35 Para un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención se puede tomar con una de las dosis que tienen un volumen de 200 a 1000 mL. Por ejemplo, el sujeto puede tomar 300 mL a 1000 mL de la solución, por ejemplo 300 mL a 900 mL, por ejemplo 300 mL a 800 mL, por ejemplo 400 mL a 700 mL, por ejemplo 400 a 600 mL, por ejemplo 450 a 550 mL, por ejemplo 500 mL. En una realización, el sujeto puede tomar algún líquido claro adicional con cada o cualquiera de las dosis de la solución de la invención. El líquido claro adicional se puede tomar después de tomar una dosis de la solución. Alternativamente, el líquido claro adicional puede ser coadministrado con la ingesta de una dosis de la solución de la invención.

40 Para un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención se puede tomar para una o para ambas de las dosis. Preferiblemente, la solución de la invención se toma como la segunda solución. La primera solución puede ser entonces una solución de diferente constitución de la segunda solución. Por lo tanto, en una realización preferida de un tratamiento de limpieza del intestino de dosis dividida, un sujeto toma una dosis de una solución inicial de limpieza, seguido opcionalmente, por un poco de líquido claro adicional. Después de un intervalo, el sujeto entonces toma una dosis de la solución de la invención, opcionalmente, seguido de un poco de líquido claro adicional.

45 El volumen de líquido claro que un sujeto toma después de la primera o segunda dosis puede estar en un intervalo con un límite inferior de 100 mL, 200 mL, 300 mL, 400 mL o 500 mL. Preferiblemente, el límite inferior es 300 mL, 400 mL o 500 mL. El volumen puede estar en un intervalo con un límite superior de 1200 mL, 1100 mL, 1000 mL,

900 mL o 800 mL. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 100 mL a 1200 mL, por ejemplo 200 mL a 1100 mL, por ejemplo 300 mL a 1000 mL, por ejemplo 500 mL a 900 mL, por ejemplo 875 mL, por ejemplo 500 mL a 800 mL. Las instrucciones proporcionadas al sujeto pueden sugerir que el líquido claro adicional se ingiere durante un período de aproximadamente una hora, por ejemplo, en fracciones de 150 a 200 mL, cada 15 a 20 minutos. El líquido claro adicional se puede tomar después de tomar una dosis de la solución. Alternativamente, el líquido claro adicional puede ser coadministrado con la ingesta de una dosis de la solución de la invención.

Un líquido claro para la toma como el líquido claro adicional, o para el uso como el líquido claro al hacer una solución, puede ser cualquier líquido que permite la inspección de la salida del colon. El líquido claro tampoco debe impedir la inspección del colon durante la colonoscopia. Por lo general, el líquido claro es una bebida a base de agua, incluyendo, por ejemplo, agua, limonada, bebidas de cola, bebidas cordiales, jugos de fruta claros e incluso bebidas claras que contienen alcohol, por ejemplo, cerveza. Es deseable que el líquido claro no contenga cantidades sustanciales de o esencialmente cualquier fibra dietética, como tal la fibra interfiere con la limpieza del colon de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con lo anterior, zumos de frutas, por ejemplo, zumo de naranja y zumo de kiwi y "zumos" de frutas se deben colar antes de su uso. Los cordiales de fruta claros, por ejemplo, cordial de lima, son generalmente apropiados. En vista de la conveniencia de evitar las bebidas que contienen glucosa, con el fin de reducir el riesgo de que concentraciones explosivas de hidrógeno o metano se acumulen en el intestino, las bebidas "dietéticas" que no contienen o bajo nivel de azúcar son especialmente apropiadas, por ejemplo, bebidas líquidas para diabéticos, Coca-Cola light (RTM), limonada dietética, bebidas gaseosas dietéticas o cordiales dietéticos.

La invención proporciona además una composición (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo) para la preparación de una solución de la invención. Una composición se puede proporcionar en una cantidad para la preparación de una dosis de la solución, por ejemplo, una dosis de 500 mL. La invención proporciona una composición para la mezcla con agua, en donde la composición se presenta opcionalmente, en dos o más partes y consta de:

- a) 25 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; y
- b) 5 a 100 g de polietilenglicol.

Por ejemplo, los componentes pueden estar en polvo seco, gránulos u otra forma seca. Pueden ser también en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes pueden estar en la misma o diferentes formas físicas. Por ejemplo, la composición es una composición seca, por ejemplo, una composición de polvo seco. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes a) y b) son polvos secos.

Como se indica anteriormente, el anión ascorbato se pueden proporcionar por el ácido ascórbico, por una o más sales de ácido ascórbico, o por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferidas del componente ascorbato son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

La composición de la invención comprende preferiblemente anión ascorbato en una cantidad de: 150 a 750 mmol, por ejemplo 150 a 600 mmol, por ejemplo 150 a 500 mmol, por ejemplo 150 a 425mmol, por ejemplo 175-400 mmol, por ejemplo 200-350 mmol.

El ácido ascórbico tiene un peso molecular de 176 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 150 a 1000 mmol de anión ascorbato se pueden proporcionar por 26,4 a 176 g de ácido ascórbico.

El ascorbato de sodio tiene un peso molecular de 198 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 150 a 1000 mmol de anión ascorbato se pueden proporcionar por 29,7 a 198 g de ascorbato de sodio.

El ascorbato de potasio tiene un peso molecular de 214 g/mol. De acuerdo con lo anterior, los 150 a 1000 mmol de anión ascorbato se pueden proporcionar por 32,1 a 214 g de ascorbato de potasio.

El ascorbato de magnesio tiene un peso molecular de 374,5 g/mol y cada mol de ascorbato de magnesio proporciona dos moles de ascorbato. De acuerdo con lo anterior, los 150 a 1000 mmol de anión ascorbato se pueden proporcionar por 28,1 a 187,25 g de ascorbato de magnesio.

En forma sólida, el ácido ascórbico se compone por lo general de ácido ascórbico libre protonado. En los cálculos de las concentraciones de "anión ascorbato" en este documento, el número de moles de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todo el anión ascorbato presente, incluyendo la proporción que se protona.

El peso del componente ascorbato puede ser, por ejemplo 25 a 150 g, por ejemplo 25 a 100 g, por ejemplo 25 a 75 g, por ejemplo 50 a 60 g.

En una realización, el componente ascorbato consiste esencialmente de ascorbato de sodio solo. Por ejemplo, puede estar presente en una cantidad como se mencionó justo anteriormente.

5 En una realización alternativa, el componente ascorbato comprende (o consiste esencialmente en) ascorbato de sodio y ácido ascórbico. Por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad total como se mencionó justo anteriormente. Pueden estar en una proporción en peso de ascorbato de sodio: ácido ascórbico desde 1:10 a 10:1, por ejemplo 2:8 a 8:2, por ejemplo 3:7 a 7:3, por ejemplo 1,4:1 a 1,8:1.

10 En una realización alternativa, el componente ascorbato comprende (o consiste esencialmente en) ascorbato de sodio y ascorbato de magnesio. Por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad total como se mencionó justo anteriormente. Pueden estar en una proporción en peso de ascorbato de sodio: ascorbato de magnesio desde 1:10 a 10:1, por ejemplo 2:8 a 8:2, por ejemplo 3:7 a 7:3, por ejemplo 1,8:1 a 1,4:1.

Las formas preferidas del PEG son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. La composición comprende de 5 a 100 g de PEG. Preferiblemente, la composición comprende 5 a 80 g de PEG, más preferiblemente 5 a 60 g, por ejemplo 10 a 50 g, por ejemplo 15 a 45 g, por ejemplo 20 g o 40 g de PEG.

La composición puede comprender adicionalmente uno o más de:

15 c) uno o más electrolitos;

d) uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo;

e) uno o más agentes saborizantes; y

f) uno o más edulcorantes.

20 Los electrolitos preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de sodio en una cantidad de 0,5 a 5 g, por ejemplo 1 a 4 g, por ejemplo 1,5 a 3,5 g. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de potasio en una cantidad de 0,5 a 5 g, por ejemplo 0,5 a 4 g, por ejemplo 0,75 a 3 g, por ejemplo 1,0 a 2,5 g.

25 Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un componente sulfato en una cantidad de 1 a 10 g, por ejemplo 2,5 a 7,5 g, por ejemplo 4 a 7,5 g, por ejemplo 5 a 7 g, por ejemplo 6 g. La una o más sales de sulfato se pueden proporcionar en cualquier forma farmacéuticamente aceptable: pueden ser cada una anhidra, o estar en una forma hidratada. Los pesos mencionados en este documento se refieren al peso de la sal de sulfato excluyendo cualquier agua de hidratación.

30 Los agentes saborizantes preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la cantidad de agente saborizante puede ser 0,025 a 1,0 g.

Los edulcorantes preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la cantidad de edulcorante puede ser 0,05 a 0,5 g.

En particular, la invención proporciona una composición que comprende:

a) 25 a 220 g de un componente ascorbato;

35 b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.; y

c) cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Cada una de c) y d) pueden estar presentes en las cantidades descritas anteriormente. Cada una de e) y f) puede ser como se ha descrito anteriormente y/o estar en las cantidades descritas anteriormente.

40 En una realización, el uno o más componentes de c), d), e) y f) están presentes en la composición para la preparación de una solución. En una presentación alternativa, algunos o todos los componentes c), d), e) y f) pueden ser proporcionados por separado de la composición para el maquiillaje de la solución, por ejemplo, en un comprimido o cápsula. En una realización, se puede proporcionar el componente ascorbato y PEG, y saborizante opcional y edulcorante, en una forma para la mezcla con agua, y un comprimido o cápsula que comprende el uno o más electrolitos y/o el uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, de nuevo con saborizante y edulcorante opcional. El saborizante y edulcorante no necesitan ser los mismos en el comprimido o cápsula como en
45 la composición para la mezcla con agua.

En algunas realizaciones, es deseable empaquetar los componentes ascorbato y PEG por separado unos de otros.

En una realización, la composición se puede proporcionar al sujeto con una pluralidad de agentes saborizantes (cada uno opcionalmente, con uno o más edulcorantes), cada uno embalado por separado. El sujeto puede entonces seleccionar un saborizante preferido (o combinación de saborizante y edulcorante) de acuerdo a su gusto. El sujeto también tiene la opción de no utilizar ningún saborizante o edulcorante en absoluto.

5 En un aspecto adicional, se revela una composición que comprende los siguientes componentes en las siguientes proporciones en peso:

a) ascorbato 0,82 a 10,0 partes; y

b) polietilenglicol 1,0 parte.

10 Como se mencionó anteriormente, por ejemplo, los componentes pueden estar en polvo seco, gránulos o cualquier otra forma seca. Pueden ser también en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes pueden estar en la misma o diferentes formas físicas. Por ejemplo, la composición es una composición seca, por ejemplo, una composición de polvo seco. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes a) y b) son polvos secos.

15 Como se indica anteriormente, el anión ascorbato puede ser proporcionado por ácido ascórbico, por una o más sales de ácido ascórbico, o por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferidas del componente ascorbato son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

20 Las formas preferidas del PEG son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. La composición de la invención comprende preferiblemente anión ascorbato en una proporción en peso con PEG de 0,82 a 5,0: 1. Más preferiblemente, la proporción en peso es 0,9 a 5,0: 1, por ejemplo 1,0 a 4,0: 1, por ejemplo 1,0 a 3,0: 1, por ejemplo 1 a 2:1, o 2 a 3:1.

La composición puede comprender adicionalmente uno o más de:

c) uno o más electrolitos;

d) uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo;

e) uno o más agentes saborizantes;

25 f) uno o más edulcorantes.

30 Los electrolitos preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de sodio en una proporción en peso con PEG de 0,005 a 1,0 :1, por ejemplo 0,01 a 0,6:1, por ejemplo 0,03 a 0,5 : 1, por ejemplo 0,04 : 1, por ejemplo 0,05 a 0,3 : 1, por ejemplo 0,06 a 0,2 : 1. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de potasio en una proporción en peso con PEG de 0,005 a 1,0 :1, por ejemplo 0,005 a 0,50 : 1, por ejemplo 0,01 a 0,50 : 1, por ejemplo 0,01 a 0,10 : 1, por ejemplo 0,02 a 0,08 : 1, por ejemplo 0,03 a 0,07 : 1.

Por ejemplo, se revela una composición que comprende los siguientes componentes en las siguientes proporciones en peso:

a) anión ascorbato: 0,82 a 10,0 partes;

35 b) polietilenglicol: 1,0 parte;

c1) cloruro de sodio: 0,005 a 1,0 partes; y

c2) cloruro de potasio: 0,005 a 1,0 partes.

Preferiblemente, la composición es sustancialmente libre de bicarbonato de sodio. Por ejemplo, es sustancialmente libre de cualquier bicarbonato.

40 Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un componente de sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) en una proporción en peso con PEG de 0,01 a 0,50:1, por ejemplo, la composición puede comprender un componente de sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) en una proporción en peso con PEG de 0,02 a 0,25:1, por ejemplo 0,03 a 0,22:1, por ejemplo, 0,05 a 0,20:1, por ejemplo 0,10 a 0,20: 1.

ES 2 603 570 T3

Los agentes saborizantes preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un agente saborizante en una proporción en peso con PEG de 0,0005 a 0,025:1, por ejemplo 0,001 a 0,025:1, por ejemplo 0,003 a 0,010:1.

5 Los edulcorantes preferidos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un edulcorante en una proporción en peso con PEG de 0,0005 a 0,025:1, por ejemplo 0,001 a 0,025:1, por ejemplo 0,002 a 0,010:1.

En particular, se revela una composición que comprende (o consiste esencialmente en) los siguientes componentes en las siguientes proporciones en peso:

- a) anión ascorbato: 0,82 a 10,0 partes
- 10 b) que tiene un peso molecular medio de 3000 to 4000 Da: 1,0 parte.
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- d) opcionalmente, sulfato de sodio;
- e) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y
- f) opcionalmente, uno o más edulcorantes.
- 15 Cada uno de c) y d) puede estar presente en las proporciones en peso con PEG descritas anteriormente. Cada uno de e) y f) puede ser como se ha descrito anteriormente y/o estar en las proporciones en peso con PEG descritas anteriormente.

Las composiciones preferidas son composiciones secas, por ejemplo, composiciones en polvo seco.

20 Como se mencionó anteriormente, las soluciones de la invención encuentran uso en la limpieza del colon. De este modo se revela una solución en agua de:

- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y
 - b) opcionalmente, 10 a 200 g por litro de polietilenglicol,
- para su uso en la limpieza del colon de un mamífero.
- 25 La solución para uso en la limpieza del colon de un mamífero comprende preferiblemente anión ascorbato en una concentración de: 300-1500 mmol por litro, por ejemplo 300-1200 mmol por litro, por ejemplo 300-1000 mmol por litro, por ejemplo 300-850 mmol por litro, por ejemplo 350-800 mmol por litro, por ejemplo 400 a 700 mmol por litro. Como se establece anteriormente, el anión ascorbato puede ser proporcionado por el ácido ascórbico, por una o más sales de ácido ascórbico, o por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferidas del componente ascorbato son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención.
- 30

En una realización preferida, el PEG está presente. Las formas preferidas del PEG y las cantidades preferidas del mismo son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

La solución para uso en la limpieza del colon de un mamífero puede comprender adicionalmente uno o más de:

- 35 c) uno o más electrolitos;
- d) uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo;
- e) uno o más agentes saborizantes;
- f) uno o más edulcorantes.

40 Los electrolitos preferidos y las cantidades preferidas del mismo, se fijan antes en relación con las soluciones de la invención.

Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferidos y las cantidades preferidas de los mismos, son como se indican anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

Los agentes saborizantes preferidos y las cantidades preferidas de los mismos son como se indica anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

Los edulcorantes preferidos y las cantidades preferidas de los mismos, son como se indican anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

5 Por ejemplo, la solución en agua comprende:

- a) 150 a 1000 mmol de anión ascorbato; y
- b) opcionalmente, 5 a 100 g de PEG.

En particular, se describe una solución que comprende (o consiste esencialmente en agua y):

- a) 150 a 1000 mmol de anión ascorbato;
 - 10 b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
 - c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
 - d) opcionalmente, sulfato de sodio;
 - e) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y
 - f) opcionalmente, uno o más edulcorantes
- 15 para uso en la limpieza del colon de un mamífero.

Cada uno de c) y d) puede ser como se describe anteriormente y/o estar presente en las cantidades descritas anteriormente en relación con las soluciones de la invención. Cada uno de e) y f) puede ser como se ha descrito anteriormente y/o estar en las cantidades descritas anteriormente.

20 Como se mencionó anteriormente, un tratamiento de limpieza del intestino por lo general implica un sujeto tomando una dosis única o una dosis dividida de solución de limpieza. El volumen de solución que un sujeto toma en un tratamiento de dosis única se describe anteriormente. El sujeto puede tomar algún líquido claro adicional después de tomar la solución como se ha descrito anteriormente.

25 El volumen de solución que un sujeto toma en un tratamiento de dosis dividida se describe anteriormente. El sujeto puede tomar un poco de líquido claro adicional después de cada o cualquier dosis de la solución como se ha descrito anteriormente.

30 Las soluciones y las composiciones de la invención encuentran uso particular, en los tratamientos de limpieza de colon de dosis dividida en la que el sujeto toma dos soluciones diferentes: una primera solución de limpieza de colon, seguido de una segunda solución de limpieza de colon. Preferiblemente, la solución de la invención es la segunda solución de limpieza de colon. Alternativamente, puede ser la primera solución. Se revela en este documento un procedimiento de limpieza del colon de un mamífero que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de una primera solución de limpieza de colon;
- el sujeto toma una cantidad eficaz de una segunda solución de limpieza de colon, siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución que comprende

- a) 300 a 2000 mmol por litro de ascorbato; y
- 35 b) opcionalmente, 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

El procedimiento se puede utilizar para limpiar el colon antes de realizar un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, recto o ano o en otros lugares en el abdomen. El diagnóstico o

procedimiento quirúrgico, por ejemplo, puede ser colonoscopia, exploración con enema de bario, sigmoidoscopia o cirugía de colon. Preferiblemente, la primera solución es de composición diferente de la segunda.

40 Se revela en este documento un procedimiento de llevar a cabo un procedimiento de diagnóstico o quirúrgico, por ejemplo, una colonoscopia, exploración con enema de bario, sigmoidoscopia o cirugía de colon, que comprende las etapas de:

- a) limpieza del colon como se revela en este documento, y a continuación
- b) llevar a cabo el procedimiento de diagnóstico o quirúrgico.

La invención proporciona un kit que comprende:

- una primera solución de limpieza de colon, y
- 5 - una segunda solución de limpieza de colon, siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución en agua de:
- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y
 - b) opcionalmente, 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.
- 10 En una realización, la primera solución es diferente de la segunda. El kit puede comprender instrucciones de uso.
- Se revela adicionalmente en este documento una primera solución de colon, y una segunda solución de colon, para uso en un procedimiento de limpieza del colon que comprende:
- el sujeto toma una cantidad eficaz de una primera solución de limpieza de colon;
- 15 - el sujeto toma una cantidad eficaz de una segunda solución de limpieza de colon, siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución en agua de:
- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y
 - b) opcionalmente, 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

En una realización, la primera solución es diferente de la segunda.

- 20 La segunda solución de limpieza de colon es preferiblemente como se ha descrito anteriormente en relación con las soluciones y usos del primer aspecto de la invención. Se utiliza preferiblemente en un volumen como se ha descrito anteriormente en relación con las soluciones y usos de la invención.

25 La primera solución de limpieza puede, por ejemplo, ser un agente de suspensión de contenido intestinal. La primera solución de limpieza puede comprender polietilenglicol y/o un sulfato de metal alcalino, un sulfato de metal alcalinotérrico o una mezcla de los mismos. La primera solución de limpieza puede ser hiperosmótica.

30 Preferiblemente, la primera solución de limpieza de colon comprende polietilenglicol (PEG). El polietilenglicol (PEG) puede tener un peso molecular medio de 2000 a 8000, por ejemplo 2500 a 4500 Da, por ejemplo 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000 como se define en las farmacopeas nacionales. Ejemplos adicionales de PEG apropiados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogol, por ejemplo, Macrogol 3350 o Macrogol 4000.

Preferiblemente, la primera solución de limpieza de colon comprende 70 a 250 g por litro de PEG. Preferiblemente, la solución comprende 130 a 250 g por litro de PEG, por ejemplo 90 a 200 g por litro de PEG, más preferiblemente 100 a 200 g por litro, por ejemplo 120 a 150 g por litro, por ejemplo 133,3 g por litro.

35 Preferiblemente, la primera solución de limpieza de colon comprende uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérrico o una mezcla de los mismos (en adelante denominado como un "componente de sulfato"). Un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérrico, por ejemplo, se puede seleccionar a partir de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio. La solución puede comprender más de uno de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo, los tres. Preferiblemente, el componente de sulfato es o incluye sulfato de sodio.

40 Preferiblemente, la primera solución de limpieza de colon comprende un componente de sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) a una concentración de 2 a 20 g por litro, por ejemplo 2 a 15 g por litro, por ejemplo 5 a 15 g por litro, por ejemplo 8 a 12 g por litro, por ejemplo 8 o 12 g por litro. Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon comprende 8,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérrico o una mezcla de los mismos.

45 La primera solución de limpieza de colon puede comprender uno o más electrolitos. Los electrolitos incluyen sales de sodio, potasio, calcio y magnesio, en particular, sodio y potasio; y sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y

carbonato, particularmente cloruro. Los electrolitos preferidos son cloruro de sodio y cloruro de potasio. En una realización, no se incluye bicarbonato de sodio.

5 Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon puede comprender cloruro de sodio a una concentración de 0,5 a 5,0 g por litro. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente a una concentración de 1,0 a 4,0 g por litro, por ejemplo 1,0 a 3,0 g por litro, por ejemplo 1,5 a 3,0 g por litro, por ejemplo 2,0 a 3,0 g por litro.

Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon puede comprender cloruro de potasio a una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, cloruro de potasio puede estar presente a una concentración de 0,05 a 5,0 g por litro, por ejemplo 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo 0,2 a 2,0 g por litro, por ejemplo 0,5 a 1,5 g por litro, por ejemplo 0,5 a 1,1 g por litro.

10 En una realización, la primera solución de limpieza de colon comprende cloruro de sodio y cloruro de potasio. Pueden estar presentes en las cantidades mencionadas justo anteriormente. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente a una concentración de 1,5 a 3,0 g por litro y cloruro de potasio pueden estar presentes a una concentración de 0,2 a 2,0 g por litro.

15 La primera solución de limpieza de colon incluye preferiblemente un agente saborizante. La primera solución de limpieza de colon incluye, preferiblemente, un edulcorante. Los agentes saborizantes y edulcorantes pueden ser como se han descrito anteriormente.

En una realización, la primera solución de limpieza de colon puede ser una solución como se comercializa bajo la marca comercial MOVIPREP®.

20 De acuerdo con lo anterior, la primera solución de limpieza de colon en un kit de la invención comprende (o consiste esencialmente en agua y):

(i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.

(ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos

(iii) opcionalmente, uno o más electrolitos;

25 (iv) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y

(v) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon en un kit de la invención comprende (o consiste esencialmente en agua y):

(i) 90 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.

30 (ii) 2,0 a 15 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos

(iii) 0,5 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio, y 0,05 a 5,0 g por litro de cloruro de potasio;

(iv) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y

(v) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

35 Se revela adicionalmente en este documento una solución de limpieza de colon A que comprende (o consiste esencialmente en agua y):

(i) 130 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;

(ii) 8,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;

40 (iii 1) opcionalmente, 1,0 a 3,0 g por litro de cloruro de sodio;

(iii 2) opcionalmente, 0,5 a 1,5 (por ejemplo 0,5 a 1,1) g por litro de cloruro de potasio;

(iv) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y

(v) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

5 También se describe una composición para la preparación de dicha solución, por ejemplo, por mezcla con agua. Las cantidades preferidas de cada uno de los componentes (i) a (v) en las soluciones y composiciones del tercer aspecto de la invención, son como se indican para las primeras soluciones de limpieza de colon y primeras composiciones de limpieza de colon anteriormente y a continuación.

10 En una realización, la primera solución de limpieza de colon se proporciona en un volumen desde 300 mL hasta 1200 mL. Por ejemplo, la primera solución puede tener un volumen en un intervalo con un límite inferior de 300 mL, 400 mL, 500 mL, 600 mL o 700 mL. Preferiblemente, el límite inferior es 500 mL, 600 mL o 700 mL. El volumen puede estar en un intervalo con un límite superior de 1200 mL, 1100 mL, 1000 mL, 900 mL o 800 mL. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 400 mL a 1100 mL, por ejemplo 500 mL a 1000 mL, por ejemplo 600 mL a 900 mL, por ejemplo 700 mL a 800 mL. Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon se proporciona en un volumen de 750 mL. El volumen más apropiado dependerá de los componentes exactos de la solución y las cantidades en que están presentes. En general, para una solución de mayor resistencia osmótica, se requerirá un volumen más pequeño.

15 La primera solución de limpieza, por ejemplo, puede tener una osmolalidad medida en el intervalo de 200 a 1500 mOsmol/kg. En una realización preferida, es hiperosmótica. Puede, por ejemplo, tener una osmolalidad medida en el intervalo de 320 a 1500 mOsmol. Por ejemplo, la osmolalidad medida de la primera solución de limpieza está en el intervalo desde 330 a 1200 mOsmol/kg, por ejemplo 340 a 1000 mOsmol/kg, por ejemplo 350 a 800 mOsmol/kg, por ejemplo 350 a 700 mOsmol/kg.

20 Una solución de limpieza de colon A descrita anteriormente se puede utilizar junto con una solución del primer aspecto de la invención. Alternativamente, se puede utilizar en combinación con una otra solución de limpieza de colon diferente, o utilizar en un volumen apropiado por sí mismo. Si se utiliza por sí solo, se puede utilizar en una dosis única o en una administración de dosis dividida. Se revela un procedimiento para la limpieza del colon de un sujeto que comprende la administración de una solución A descrita anteriormente. La solución se puede administrar por sí sola o en combinación con una solución adicional, diferente.

25 La invención proporciona además un kit que comprende:

A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon como se describe justo anteriormente, por mezcla con agua; y

30 B) un segundo componente, que es una composición para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon mediante la mezcla con agua, siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución como se ha descrito anteriormente en relación con las soluciones y utiliza del primer aspecto de la invención,

Preferiblemente, el kit comprende además instrucciones de uso.

35 Por ejemplo, los componentes A) y B) pueden estar en forma de polvo seco, gránulos u otras formas secas. Alternativamente pueden ser en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes A) y B) pueden ser en la misma o diferentes formas físicas. Los componentes dentro de A) y B) pueden estar en la misma o diferentes formas físicas. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes A) y B) son polvos secos. Una porción de cualquiera o cada uno de los componentes A) y B) puede estar en la forma de uno o más comprimidos o cápsulas sólidas.

Por ejemplo, un kit de la invención puede comprender

40 A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon que comprende (o consiste esencialmente en agua y):

(i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.

(ii) 2 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos

(iii) opcionalmente, uno o más electrolitos;

45 (iv) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes;

(v) opcionalmente, uno o más edulcorantes,

y

B) un segundo componente, que es una composición opcionalmente, presentado en dos o más partes para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, que comprende

a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y

5 b) opcionalmente, 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

Preferiblemente, la primera solución es de composición diferente de la segunda. Las concentraciones de los componentes que se dan en este documento son las concentraciones alcanzadas cuando las composiciones se mezclan con agua de acuerdo con las instrucciones proporcionadas con el kit.

10 La primera solución de limpieza de colon se puede utilizar en un volumen como se ha descrito anteriormente, por ejemplo 300 mL a 1200 mL, por ejemplo 600 mL a 900 mL, por ejemplo 750 mL. La segunda solución de limpieza de colon se puede utilizar en un volumen como se ha descrito anteriormente, por ejemplo 600 mL a 900 mL, por ejemplo 750 mL. La segunda solución de limpieza de colon se puede utilizar en un volumen como se ha descrito anteriormente, por ejemplo 250 mL hasta 1000 mL, por ejemplo 400 mL a 700 mL, por ejemplo 500 mL. Instrucciones comprendidas en el kit pueden instruir al usuario para preparar una solución mediante la adición de
15 agua hasta el volumen requerido, por ejemplo, un volumen como se ha mencionado en este párrafo.

De acuerdo con lo anterior, un kit de la invención puede comprender:

A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon, que comprende:

(i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.; y

20 (ii) 1,5 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
y

B) un segundo componente, que es una composición opcionalmente, presentado en dos o más partes para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, que comprende

25 a) 25 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; y

b) 5 a 100 g de polietilenglicol, siendo la primera solución diferente de la segunda.

El primer componente comprende preferiblemente 97,5 a 187,5 g de PEG, por ejemplo 67,5 a 150 g de PEG, más preferiblemente 75 a 150 g, por ejemplo 90 a 112,5 g, por ejemplo 100 g de PEG.

30 Preferiblemente, el primer componente comprende un componente de sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) en una cantidad de 1,5 a 11,25 g, por ejemplo 3,75 a 11,25 g, por ejemplo 6 a 9 g, por ejemplo 6 a 9 g. Por ejemplo, el primer componente comprende 6,0 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos.

35 Preferiblemente, el primer componente comprende cloruro de sodio en una cantidad de 0,375 a 3,75 g. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente en una cantidad de 0,75 a 3,0 g, por ejemplo 0,75 a 2,25 g, por ejemplo, desde 1,125 a 2,25 g, por ejemplo 1,5 a 2,25 g.

Por ejemplo, el primer componente comprende cloruro de potasio en una cantidad de 0,75 a 7,5 g. Por ejemplo, cloruro de potasio puede estar presente en una cantidad de 0,0375 a 3,75 g, por ejemplo 0,075 a 2,25 g, por ejemplo 0,15 a 1,5 g, por ejemplo 0,375 a 1,125 g, por ejemplo, 0,375 a 0,825 g.

40 En una realización, el primer componente comprende cloruro de sodio y cloruro de potasio. Pueden estar presentes en las cantidades mencionadas justo anteriormente. Por ejemplo, cloruro de sodio puede estar presente en una cantidad de 1,125 a 2,25 g y el cloruro de potasio puede estar presente en una cantidad de 0,15 a 1,5 g.

El segundo componente del kit de composiciones de la invención es preferiblemente una composición para la preparación de una solución del primer aspecto de la invención como se describe en este documento anteriormente.

45 En una realización, un kit de la invención tiene instrucciones que instruyen al usuario del volumen al cual cada componente se debe hacer con agua. Por ejemplo, el volumen especificado de agua para cada solución es menos de un litro. Por ejemplo, el volumen especificado para el primer componente puede ser de 300 mL a 1200 mL, por ejemplo 600 mL a 900 mL, por ejemplo 750 mL. Por ejemplo, el volumen especificado para el segundo componente

puede ser desde 250 mL a 1000 mL, por ejemplo 400 mL a 700 mL, por ejemplo 500 mL. Otros volúmenes que pueden ser especificados en las instrucciones son los volúmenes establecidos anteriormente en este documento en relación con los procedimientos de la invención.

- 5 En general, las instrucciones especifican que la primera y segunda soluciones son para ser ingeridas en sucesión con un intervalo de tiempo entre ellas. En una realización, las instrucciones especifican que la primera solución de limpieza se ingiere primero seguido, después del intervalo de tiempo (por ejemplo, el tiempo entre una noche y la mañana siguiente), por la ingestión de la segunda solución de limpieza.

- 10 Es conveniente para el paciente que un kit de la invención se proporcione en la forma de, por ejemplo, una caja. En un kit de la invención el primer y/o segundo componentes pueden estar cada uno contenidos en uno o más recipientes. En particular, el segundo componente puede estar contenido en más de un recipiente. Por ejemplo, si el segundo componente comprende tanto ácido ascórbico como PEG entonces el ácido ascórbico y PEG pueden estar contenidos en recipientes separados. Los otros constituyentes del segundo componente (por ejemplo, uno o más de cloruro de sodio, cloruro de potasio y sulfato de sodio) pueden estar en cualquiera de los recipientes separados. Por ejemplo, pueden estar en el recipiente que contiene el PEG.

- 15 Si un componente saborizante está presente en la primera o segunda solución, a continuación, en un kit de la invención, el componente saborizante para la solución de referencia puede ser proporcionado en un recipiente separado de los otros constituyentes de dicha solución.

Ejemplos de recipientes apropiados incluyen cubos, bolsas y sobres. Un recipiente preferido es un sobre.

En una realización, un kit comprende:

- 20 A) un primer sobre que comprende una primera composición para la preparación de la primera solución de limpieza;
 B1) un segundo sobre;
 B2) un tercer sobre;

en donde el segundo y tercer sobres juntos proporcionan una composición para la preparación de la segunda solución de limpieza.

- 25 Por ejemplo, en un kit de la invención como se mencionó justo anteriormente:

A) el primer sobre contiene polietilenglicol y/o sulfato de sodio;

B1) el segundo sobre contiene uno o más componentes seleccionados entre polietilenglicol, uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérrico o una mezcla de los mismos, electrolitos y/o una o más sales de ácido ascórbico; y

- 30 B2) el tercer sobre contiene ácido ascórbico;

la una o más sales de ácido ascórbico en el segundo sobre (B1) y el ácido ascórbico en el tercer sobre (B2) en conjunto proporcionan 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato.

Por ejemplo, en un kit de la invención como se mencionó justo anteriormente:

A) el primer sobre contiene:

- 35 (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.
 (ii) 2 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérrico o una mezcla de los mismos
 (iii) opcionalmente, uno o más electrolitos;
 (iv) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y
 40 (v) opcionalmente, uno o más edulcorantes,

B1) el segundo sobre contiene:

- (i) 10 a 200 g por litro de polietilenglicol,

(ii) opcionalmente, uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos,

(iii) electrolitos; y

(iv) o una o más sales de ácido ascórbico; y

5 B2) el tercer sobre contiene ácido ascórbico,

la una o más sales de ácido ascórbico en el segundo sobre (B1) y el ácido ascórbico en el tercer sobre (B2) en conjunto proporcionan 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato.

Por ejemplo, en un kit de la invención:

A) el primer sobre contiene:

10 (i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.; y

(ii) 1,5 a 15 g of uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos,

B1) el segundo sobre contiene:

(i) 5 a 100g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 to 4500 Da.; y

(ii) electrolitos y/o una o más sales de ácido ascórbico; y

15 B2) el tercer sobre contiene ácido ascórbico,

la una o más sales de ácido ascórbico en el segundo sobre (B1) y el ácido ascórbico en el tercer sobre (B2) en conjunto proporcionan 24 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico.

20 Por ejemplo, en una realización adicional de un kit de la invención, en lugar de ser proporcionado dentro de un primer sobre (A) con el PEG, se proporcionan algo o todo el(los) sulfato(s), electrolitos, agentes saborizantes y edulcorantes en forma de un comprimido o cápsula. En una realización adicional de un kit de la invención, en lugar de ser proporcionado dentro de un segundo o tercer sobre (B1 o B2) con el PEG, ácido ascórbico o componente ascorbato, se proporcionan algo o todo el(los) sulfato(s), electrolitos, agentes saborizantes y edulcorantes en la forma de un comprimido o cápsula.

25 Un kit puede contener un tratamiento, por ejemplo, un tratamiento de limpieza, o varios tratamientos. Un tratamiento comprende, generalmente, una dosis de la primera solución de limpieza (o componentes para la preparación de la primera solución de limpieza) y una dosis de la segunda solución de limpieza (o componentes para la preparación de la primera solución de limpieza). En un kit de la invención, preferiblemente el primer componente comprende una dosis de la primera solución de limpieza, y el segundo componente comprende una dosis de la segunda solución de limpieza.

30 Un kit de la invención puede ser para uso en un procedimiento de limpieza del colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de una primera solución de limpieza de colon como se describe en este documento;

35 - el sujeto toma una cantidad eficaz de una segunda solución de limpieza de colon como se describe en este documento.

Se revela adicionalmente un procedimiento para la limpieza del colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de una primera solución de limpieza de colon como se describe en este documento;

40 - el sujeto toma una cantidad eficaz de una segunda solución de limpieza de colon como se describe en este documento.

En el procedimiento, por lo general hay un intervalo de tiempo entre la toma de la primera solución y la toma de la segunda solución. En general, el intervalo de tiempo es de al menos 4 horas, por ejemplo 6 horas o más, por ejemplo 8 horas o más. Por lo general, el intervalo de tiempo es menos de 15 horas. El intervalo de tiempo entre el inicio de tomar la primera solución de limpieza y de iniciar a tomar la segunda solución de limpieza puede ser, por

ejemplo, el tiempo entre una noche y la mañana siguiente, por ejemplo 12 a 16 horas, por ejemplo 14 horas. Por ejemplo, el sujeto puede dormir (por ejemplo, durante la noche) entre la toma de la primera y segunda soluciones de limpieza.

- 5 A menos que se indique lo contrario, una composición que se describe en este documento como que comprende un conjunto enumerado de componentes se debe tomar como que comprende los componentes en mezcla. Si se dice que una composición está presente en dos o más partes, entonces, los componentes no necesitan estar todos en mezcla física. Por lo general, se proporcionan juntos en el artículo proporcionado al sujeto.

En resumen, la invención proporciona una solución de limpieza de colon que comprende (o consiste esencialmente en):

- 10 a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato (proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico seleccionadas de ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio, o una mezcla de los mismos); preferiblemente 350 a 800 mmol;
- b) 10 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da; preferiblemente 20 a 100 g por litro
- 15 c) opcionalmente, cloruro de sodio (por ejemplo 3 a 7 g por litro) y cloruro de potasio (por ejemplo 2 a 5 g por litro);
- d) opcionalmente, sulfato de sodio (si está presente, por ejemplo 2 a 20 g por litro);
- e) opcionalmente, uno o más agentes saborizantes; y
- f) opcionalmente, uno o más edulcorantes.

- 20 La invención también proporciona una composición (opcionalmente, presentada en dos o más partes) para su mezcla con agua para proporcionar una solución de la invención. Los electrolitos pueden estar opcionalmente, provistos como un comprimido o una cápsula para ser coadministrados con la solución.

Parte experimental

Evaluación farmacocinética y estudio de balance de masas

- 25 Una investigación sobre la farmacocinética y balance de masa de una solución en agua de polvo de MOVIPREP para solución oral se llevó a cabo después de la administración oral utilizando ingesta de dosis única o de dosis dividida en sujetos varones sanos.

Sujetos:

- 30 Los sujetos fueron varones voluntarios sanos de 18 a 45 años. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los sujetos. Los sujetos estaban dispuestos, capaces y competentes para completar el procedimiento y para cumplir con las instrucciones del estudio. Los sujetos tenían que no cumplir ninguno de los criterios de exclusión. 24 sujetos fueron asignados al azar en dos grupos: 12 en el grupo de dosis única y 12 en el grupo de dosis dividida.

Medicación del estudio:

La medicación de estudio administrada fue de una solución en agua de polvo de MOVIPREP para solución oral. La dosis total fue de 2 litros de la solución para cada sujeto. La solución contiene, por litro:

- 35 PEG3350: 100 g
- Sulfato de sodio: 7,500 g
- Ácido ascórbico: 4,700 g
- Ascorbato de sodio: 5,900 g
- Cloruro de sodio: 2,691 g
- 40 Cloruro de potasio: 1,015 g
- Sabor limón y edulcorante

Los 4,700 g de ácido ascórbico y 5,900 g de ascorbato de sodio juntos proporcionan el equivalente de 9,944 g de ácido ascórbico. Una dosis de 2 litros proporciona así el equivalente de 19,89 g del ácido ascórbico.

Regímenes de tratamiento:

El grupo de dosis única tomó la solución de la siguiente manera:

- 5 2 L de solución se consumieron entre 17:00 y 20:00 en el día 1. El primer litro se consume dentro de la primera hora, con al menos 500 mL de líquido claro adicional. El segundo litro se consume dentro de dos horas, con al menos 500 mL de líquido claro adicional.

El grupo de dosis dividida tomó la solución de la siguiente manera:

- 10 1 L de solución se consumió entre 18:00 y 19:30 en el día 1. El litro se consumió dentro de los 90 minutos, con al menos 500 mL de líquido claro adicional. El segundo litro se consumió entre 07:00 y 08:30 en el día 0 (el día en el que se llevaría a cabo un procedimiento de colonoscopia en una situación clínica). El litro se consumió dentro de los 90 minutos, con al menos 500 mL de líquido claro adicional.

Recogida de muestras para el monitoreo de los parámetros PK en sangre y recuperación de componentes en heces y orina:

- 15 La orina y las heces se recogieron durante todo el procedimiento. Las cantidades acumuladas de contenido de los componentes que se investigan en la orina se obtuvieron de las concentraciones medidas de los componentes y el volumen real medido de la orina. Del mismo modo, las cantidades acumuladas de contenido de los componentes objeto de la investigación en las heces se obtuvieron de las concentraciones medidas de los componentes y la masa real medida de las heces. Los momentos específicos definidos para el análisis de orina y heces fueron en 0 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 12 hr, 12,97 hr, 18 hr, 24 hr, 25,93 hr, 36 hr, 48 hr, 60 hr, 72 hr y 120 hr después del inicio de la ingesta del primer litro de medicación del estudio. Las muestras de sangre se obtuvieron de los sujetos en momentos específicos determinados a través del procedimiento.
- 20

Evaluación de la muestra:

- 25 Se evaluaron las cantidades acumuladas de ácido ascórbico, PEG3350, cloruro, sulfato, sodio y potasio en plasma, heces y orina. Se evaluaron los perfiles de PK de ácido ascórbico, PEG3350, cloruro, sulfato, sodio y potasio en el plasma. La renina plasmática y aldosterona fueron controlados en todos los momentos específicos de PK.

Para una mayor precisión, el análisis de la recuperación de ácido ascórbico se amplió para incluir también sus metabolitos del ácido deshidroascórbico y ácido oxálico en orina y heces.

Finalización del estudio:

- 30 De los 12 sujetos en el grupo de dosis única, 4 tuvieron que ser excluidos del análisis debido a violaciones de protocolo, por lo que fueron evaluados 8 sujetos.
- De los 12 sujetos en el grupo de dosis dividida, 1 tuvo que ser excluido del análisis debido a violaciones de protocolo, por lo que se evaluaron 11 sujetos.

Resultados:

- 35 General:

- 40 La recuperación media acumulada de ácido ascórbico (incluyendo metabolitos del ácido oxálico y ácido dehidroascórbico) y PEG3350 en heces y orina fue comparable para los sujetos de ambos grupos de tratamiento. Los datos recogidos en la cantidad acumulada de cloruro, sulfato, sodio y potasio fueron comparables entre los sujetos en ambos grupos de tratamiento en la medida en que había una eliminación continua en la orina además de las heces (esto es, no se alcanzó el nivel). Adicionalmente, los parámetros de PK ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$, AUC_{final} , C_{max} , K_{el} , V_d y $t_{1/2}$) determinados para el ácido ascórbico, sulfato, cloruro, sulfato, sodio y potasio fueron comparables para los sujetos en la dosis única y el grupo de dosis dividida; especialmente los valores para AUC_{final} (esto es, exposición) fueron casi idénticos para ambos grupos.

Recuperación y balance de masa de ácido ascórbico:

- 45 El ácido ascórbico en gran medida fue excretado en las heces. La recuperación acumulada del ácido ascórbico y sus metabolitos desde 0 a 120 horas después del inicio de la ingesta del primer litro de la medicación del estudio se muestra en la Tabla 1, para el grupo de dosis única y en la Tabla 2 para el grupo de dosis dividida. En la última columna de las Tablas 1 y 2, se da la concentración en plasma de ascorbato (no incluidos sus metabolitos) en los

ES 2 603 570 T3

momentos específicos indicados. Esa información en las Tablas 1 y 2 se ha tomado de los gráficos mostrados en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1: Grupo de dosis única

Tiempo/hr	Orina/g	Heces/g	Total/g	Plasma $\mu\text{g/mL}$
0	0,000 \pm 0,000	0,000 \pm 0,000	0,00 \pm 0,000	11,5
2	0,125 \pm 0,0964	4,718 \pm 3,5639	4,84 \pm 3,643	43,0
4	0,456 \pm 0,1193	11,961 \pm 1,4291	12,42 \pm 1,418	52,5
8	1,278 \pm 0,2492	13,577 \pm 1,2776	14,86 \pm 1,243	38,0
12	1,472 \pm 0,3116	13,587 \pm 1,2882	15,06 \pm 1,248	23,0
12.97	1,472 \pm 0,3116	13,587 \pm 1,2882	15,06 \pm 1,248	20,0
18	2,202 \pm 0,4252	13,909 \pm 1,2864	16,11 \pm 1,253	17,2
24	2,740 \pm 0,5025	13,947 \pm 1,2870	16,69 \pm 1,210	13,2
25.93	2,814 \pm 0,5112	13,952 \pm 1,2859	16,77 \pm 1,218	13,2
36	3,162 \pm 0,6042	13,952 \pm 1,2860	17,11 \pm 1,209	12,8
48	3,977 \pm 0,7192	13,972 \pm 1,2901	17,95 \pm 1,369	12,3
60	4,605 \pm 0,9177	13,982 \pm 1,2964	18,59 \pm 1,733	12,0
72	5,104 \pm 1,1514	14,018 \pm 1,3020	19,12 \pm 1,920	12,3
120	6,501 \pm 1,9053	14,041 \pm 1,3203	20,54 \pm 2,723	No medido
Desde 12.97 a 25.93	1,342 \pm 0,4857	0,365 \pm 0,4459	1,707 \pm 0,780	N/A

5

Tabla 2: Grupo dosis dividida

Tiempo/hr	Orina/g	Heces/g	Total/g	Plasma $\mu\text{g/mL}$
0	0,000 \pm 0,000	0,000 \pm 0,000	0,00 \pm 0,000	10,5

ES 2 603 570 T3

2	0,248 ± 0,3552	2,356 ± 2,0088	2,60 ± 2,213	36,5
4	0,586 ± 0,3951	3,810 ± 2,4661	4,40 ± 2,592	34,3
8	0,860 ± 0,5437	4,836 ± 2,4106	5,70 ± 2,607	25,0
12	0,860 ± 0,5437	4,836 ± 2,4106	5,70 ± 2,607	16,2
12,97	1,180 ± 0,6712	5,022 ± 2,4831	6,20 ± 2,772	15,0
18	2,220 ± 0,7555	10,239 ± 4,6259	12,46 ± 4,885	25,5
24	3,323 ± 1,3183	11,010 ± 4,5147	14,33 ± 4,993	16,0
25,93	3,482 ± 1,3946	11,047 ± 4,5342	14,53 ± 5,123	15,8
36	4,351 ± 2,3023	11,062 ± 4,5147	15,41 ± 5,556	13,0
48	5,432 ± 3,3304	11,104 ± 4,5497	16,54 ± 6,200	11,6
60	6,228 ± 3,9837	11,109 ± 4,5519	17,34 ± 6,685	11,4
72	7,069 ± 4,5654	11,141 ± 4,5649	18,21 ± 7,104	11,4
120	9,123 ± 5,4605	11,195 ± 4,6225	20,32 ± 7,930	No medido
Desde 12,97 a 25,93	2,302 ± 1,2932	6,025 ± 2,4704	8,327 ± 3,113	N/A

Discusión:

De los 19,89 g ingeridos de equivalentes de ácido ascórbico contenidos en 2 litros de solución MOVIPREP, se encontró que el 103,35% se recuperó en orina y heces de los sujetos del grupo de dosis única después de 120 horas, y se encontró que el 103,05% se recuperó en orina y heces de los sujetos en el grupo de dosis dividida después de 120 horas. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad total recuperada de ácido ascórbico entre los dos grupos.

Hubo, sin embargo, una diferencia entre el momento de la recuperación y entre la distribución del ácido ascórbico entre orina y heces. Se ve en las Tablas 1 y 2 que, en el grupo de dosis dividida, la distribución del ácido ascórbico total recuperado 20,32 g entre orina y heces se encuentra en la proporción de 9,123 g: 11,195 g, esto es, 44,9%: 55,1% (o 1:1,23), mientras que, en el grupo de dosis única, la distribución del ácido ascórbico total recuperado 20,54 g entre orina y heces se encuentra en la proporción de 6,501 g: 14,041 g, esto es, 31,6%: 68,4% (o 1: 2,16).

La columna final de cada una de las Tablas 1 y 2 muestra el nivel en plasma de ascorbato/ácido ascórbico en los momentos específicos indicados. La medición no incluye metabolitos del ácido ascórbico, y no tiene en cuenta de ascorbato en otros compartimientos del cuerpo. Sin embargo, aumentos de ascorbato de plasma se ven claramente en las horas después de la administración de la solución.

5 Con el fin de comparar la recuperación de ácido ascórbico durante las diferentes fases del protocolo, se definieron dos intervalos de tiempo: el primer intervalo de tiempo fue entre el tiempo cero, esto es, el inicio de la ingesta de los primeros litros de la medicación del estudio y la hora "x", donde "x" representa el momento específico de inicio mínimo de la ingesta del segundo litro de la medicación del estudio para el grupo de dosis dividida (desde el tiempo 0 a 12,97 horas). El segundo intervalo de tiempo fue desde el tiempo "x" al tiempo 2x (desde 12,97 a 25,93 horas).

10 Se ve que, durante el segundo intervalo de tiempo, 6,025 g de ácido ascórbico se recuperaron de las heces del grupo de dosis dividida, en comparación con 5,022 g durante el primer intervalo de tiempo. Los 6,025 g en el segundo intervalo de tiempo es más cerca de ser la mitad de los 13,587 g vistos durante el primer intervalo de tiempo en el grupo de dosis única. Es decir que la segunda dosis del tratamiento de dosis dividida sigue una evolución similar a la dosis (sola) en el tratamiento de dosis única.

Las diferencias en las cantidades recuperadas de los componentes entre el primero y el segundo intervalos de tiempo son estadísticamente significativos para el ácido ascórbico (metabolitos incl.) en heces ($p = 0,0078$) y orina más heces ($p = 0,0078$) en los sujetos del grupo de dosis única, y en orina ($p = 0,0020$) y orina más heces ($p = 0,0322$) de los sujetos del grupo de dosis dividida.

15 **Ejemplos**

1. Soluciones de limpieza del intestino

Ejemplo 1a - Contenido de soluciones:

20 Se prepararon las siguientes soluciones de limpieza intestinal de la invención. Para la solución A1, los componentes mostrados en la Tabla 3 se combinaron en forma de polvo seco y se rellenaron en un sobre. A continuación, la solución se preparó disolviendo el contenido en agua hasta el volumen indicado en la penúltima columna. Las soluciones A2 y A3 se prepararon de una manera análoga.

Tabla 3

Soluc.	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Agua para Vol/mL	V (350)/mL
A1	100	3	1,4	0,3	750	725
A2	100	6	1,6	0,7	750	915
A3	100	9	2,0	1,0	750	1080

25 Para la solución B1, los componentes mostrados en la Tabla 4 se combinaron en forma de polvo seco y se rellenaron en los respectivos sobres A y B como se indica en la tabla. A continuación, la solución se preparó mediante la mezcla de los contenidos de los dos sobres juntos y después disolviéndolas en agua hasta el volumen indicado en la penúltima columna. Las soluciones B2 a B5 se prepararon de manera análoga.

Tabla 4

Soluc.	Sobre A				Sobre B			Agua para Vol/mL	V (350)/mL
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Ascorbato de sodio/g	Ácido ascórbico/g	ascorbato de magnesio /g		
B1	40	-	3,5	2,2	56,6	-	-	500	2000
B2	20	-	2,7	1,3	33,9	20,1	-	500	1570

B3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500	1600
B4	40	6	2,8	2,0	33,9	-	-	500	1700
B5	40	-	3,1	1,3	33,9	-	21,4	500	1700

Las soluciones adicionalmente contenían edulcorante y saborizante suficiente para mejorar su palatabilidad.

En el caso de las soluciones de la Tabla 4, los componentes se encontraban en el sobre A. Las soluciones no se optimizaron para la palatabilidad.

5 Ejemplo 1b - Mediciones de osmolalidad V(350):

Con el fin de evaluar la fuerza osmótica de las soluciones, se determinó la cantidad de agua que se requiere para proporcionar una solución con la osmolaridad medida de 350 mOsmol/kg de las cantidades de los componentes en las tablas 3 y 4.

10 Para cada solución preparada por disolución de los componentes en las Tablas 3 y 4 anteriormente en 500 mL de agua desionizada se adicionó más agua desionizada hasta que se alcanzó una osmolalidad de 350 mOsmol/kg. Después se encontró un volumen en un primer experimento, un segundo experimento se llevó a cabo en el cual se adició el volumen de agua que se encuentra en el primer experimento al contenido de un sobre nuevo en una alícuota. A continuación, se comprobó que la solución resultante tuvo una osmolalidad de 350 +/- 7 mOsmol/kg. En todos los casos, se hizo. Los volúmenes se registran en las Tablas 3 y 4 en las columnas finales. Se midieron las osmolalidades utilizando un osmómetro Advanced Instruments, Inc Modelo 3250. El osmómetro se hizo funcionar siguiendo las instrucciones estándar: después de que el dispositivo pasa a una comprobación de la calibración, se selecciona el intervalo de osmolalidad "Rango Bajo" (0 a 2000 mOsmol/kg), y un tubo de muestra que contiene 250 µL de solución de la muestra se coloca en la cámara de congelación. A continuación, se pulsa el botón "inicio". Cuando se completa la medición, el dispositivo muestra el resultado de la medición y este se registra.

20 Ejemplo 2: limpieza del intestino de los sujetos

Un estudio de fase I central único, abierto, aleatorizado, para investigar los efectos farmacodinámicos (peso de las heces) de las diversas soluciones de limpieza intestinal modificadas. El estudio tenía dos partes secuenciales (Parte 1 y Parte 2). En ambas partes el medicamento en investigación (IMP) se administró en la tarde del día 1 y la mañana del día 2. En la Parte 1 del estudio, tres soluciones A diferentes administradas por la tarde se combinaron a su vez con una solución B fija administrada en la mañana. Además, un grupo de sujetos recibió MOVIPREP®, como producto de referencia.

En la Parte 2 del estudio, la solución A seleccionada de la Parte 1 fue administrada como la dosis de la tarde en combinación con cuatro soluciones diferentes B como la dosis de la mañana. Se evaluó la producción de heces.

Número de pacientes (planeados y analizados):

30 Planeados: al menos 160 casos evaluables en todo el estudio (20 pacientes evaluables por grupo de tratamiento)

Analizados: 161 casos evaluables (parte A: 81 sujetos; parte B: 80 sujetos). Los pacientes se sometieron a los criterios de inclusión y exclusión.

Régimen de dosificación:

Cada sujeto recibió su régimen de solución en la ingesta de dosis dividida:

35 • Dosis de la tarde: Día 1; iniciar la ingesta entre 17:00 y 18:00 pm, por un periodo de ingesta de hasta 2 horas después de un ayuno desde 14:00 pm.

• Dosis de la mañana: Día 2; iniciar la ingesta entre 7:00 y 8:00 am por un periodo de ingesta de hasta 2 horas. 4 horas después de completar la ingesta de la dosis de la mañana, se proporcionó la primera comida, pero no antes de la finalización de la seguridad prevista de la extracción de sangre de laboratorio.

40 Después del final de la ingesta de cada dosis de la solución en fase de investigación, los sujetos fueron instruidos para tomar líquido claro (agua) adicional.

5 Los sujetos sanos seleccionados proporcionaron una recogida de heces después de una evacuación intestinal completa en los 7 días antes de la admisión planificada a la unidad para la evaluación inicial. Después de la admisión a la unidad, todas las heces defecadas se recogieron después de cada evacuación intestinal. La aparición de heces y el peso se determinó para cada fracción de heces. Se tomaron muestras fecales por lo menos hasta las 15:00 pm en el día 4 y se hizo un intento de recoger una muestra fecal definitiva antes de la descarga de la unidad de fase I.

Soluciones: Parte 1:

Tabla 5a

Sol'n	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Ácido ascórbico	Ascorbato de sodio	de	Agua para vol/mL
A2	100	6	1,6	0,7	-	-		750
A3	100	9	2,0	1,0	-	-		750
A4	75	5,6	2,0	0,8	-	-		750
A-Mov	100	7,5	2,691	1,015	4,7	5,9		1000

10

Tabla 5b

Sol'n	Sobre A				Sobre B			Agua para Vol/mL
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Ascorbato de sodio/g	Ácido ascórbico/g	Ascorbato de magnesio /g	
B3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500
B-Mov	100	7,5	2,691	1,015	5,9	4,7		1000

15

Los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos (1:1:1:1), y administrando una de las tres soluciones A2, A3 y A4 en la Tabla 5a como la dosis de la noche, seguido de solución B3 como la dosis de la mañana, o (para el cuarto grupo) administrando solución MOVIPREP para ambas dosis (esto es, A-Mov seguido de B-Mov). Las soluciones A2 y A3 son soluciones de la invención. La solución A4 es una solución de referencia. Las soluciones A-Mov y B-Mov son la solución MOVIPREP disponible comercialmente. Cada una de las soluciones A2 a A4 fue tomada en una dosis de 750 mL; la solución MOVIPREP fue tomada en una dosis de 1000 mL como se indica en las instrucciones del producto.

20

Además de la ingesta de formulaciones de investigación, los sujetos fueron instruidos para tomar líquido claro (agua) adicional. En el caso de las soluciones A2 a A4, fueron instruidos para tomar 1750 mL de líquido claro adicional (875 mL después de la dosis de la tarde, y 875 mL después de la dosis de la mañana). En el caso de A-Mov, MOVIPREP®, fueron instruidos para tomar 1000 mL de líquido claro adicional (500 mL después de la dosis de la tarde, y 500 mL después de la dosis de la mañana).

Soluciones: Parte 2:

Tabla 6a

Sol'n	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Ácido ascórbico/g	Ascorbato de sodio/g	Agua para Vol/mL
A3	100	9	2,0	1,0	-	-	750

Tabla 6b

Sol'n	Sobre A					Sobre B			Agua para Vol/mL
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	NaHCO ₃ /g	Ascorbato de sodio/g	Ácido ascórbico/g	Ascorbato de magnesio /g	
B1	40	-	3,5	2,2		56,6	-	-	500
B4	40	6	2,8	2,0		33,9	-	-	500
B5	40		3,1	1,3		33,9	-	21,4	500
B6	29	4,8	1,4	0,9	2,2	-	23,3	-	500

5

Los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos (1:1:1:1), y la solución A3 administrada en la Tabla 6a como la dosis de la tarde, seguido por una de las soluciones B1, B4, B5 y B6 como la dosis de la mañana. Las soluciones B1, B4 y B5 son soluciones de la invención. La solución B6 es una solución de referencia.

10 Además de la ingesta de formulaciones de investigación, los sujetos fueron instruidos para tomar líquido claro (agua) adicional. En cada caso, fueron instruidos para tomar 1750 mL de líquido claro adicional (875 mL después de la dosis de la tarde, y 875 mL después de la dosis de la mañana).

Eficacia:

15 La variable primaria en el estudio clínico fue el peso de la producción de heces generada por las soluciones en fase de investigación (dosificación combinada de la noche y de la mañana en el Día 1 y el Día 2) sobre 24 horas desde el inicio de la ingesta de la solución de la noche. El valor de referencia del estudio se ajusta a un peso de las heces de aproximadamente 2500 g o mayor, que se desea alcanzar con el fin de demostrar los efectos farmacodinámicos positivos que indican un potencial como un agente de limpieza de colon.

20 Además de la variable principal del ensayo mencionada anteriormente, la producción de heces se midió por separado y se registró para: a) el tiempo entre cuando el sujeto empieza a tomar la dosis de la tarde (17:00 a 18:00 del día 1) y el tiempo cuando el sujeto empieza a tomar la dosis de la mañana (7 am a 8 pm del día 2); y b) el tiempo cuando el sujeto empieza a tomar la dosis de la mañana (7 am a 8 pm del día 2) y la medianoche del día 2.

Resultados:

Tabla 7a Estudio Parte 1: Peso de heces (g); grupo completo de análisis (FAS, N = 81)

Tratamiento	N	Mediana 24 hr/g	Media 24 hr/g	STD 24 hr/g
A2 + B3	20	2981,3	3021,2	599,5
A3 + B3	21	3493,2	3386,1	602,74
A4 + B3	20	2796,80	2794	688,27
A-Mov + B-Mov	20	3145,95	2973,7	479,41

5 En la tabla, la "mediana de 24 Horas" es la mediana de producción de heces en las 24 horas desde el momento en que el sujeto empieza a tomar la dosis de la tarde (esto es 17:00-18:00 el día 1 al mismo tiempo el Día 2); la " media de 24 hr" es la media de los datos de las 24 horas, y la STD es la desviación estándar.

Tabla 7b Estudio Parte 1: Peso de heces (g); grupo completo de análisis (FAS, N = 81)

Tratamiento	N	mediana heces pm /g	mediana heces am /g	media heces pm /g	media heces am /g
A2 + B3	20	925,8	2380,0	867,07	2196,9
A3 + B3	21	1178,5	2405,7	1184,34	2262,39
A4 + B3	20	826,7	2244,8	832,33	2005,25
A-Mov + B-Mov	20	1629,2	1536,4	1567,26	1453,83

10 La "mediana de heces pm" es la mediana de la producción de heces entre el momento en que el sujeto empieza a tomar la dosis de la tarde (17:00 a 18:00 el Día 1) y el momento en que el sujeto empieza a tomar la dosis de la mañana (7 am a 8 am el día 2). La "mediana de heces am" es la mediana de la producción de heces entre el momento en que el sujeto empieza a tomar la dosis de la mañana (7 am a 8 am el día 2) y la medianoche el día 2. Las entradas de datos de "media de heces pm" y "media de heces am" son los valores medios correspondientes.

15 En general se considera que se requiere una producción de heces total de aproximadamente 2500 g con el fin de lograr una limpieza del intestino aceptable. Una producción de heces de aproximadamente 2500 g o mayor que esta, es por lo tanto indicativo de que una solución tiene un buen potencial para su uso como una solución de limpieza del intestino. Tanto A2+B3 como A3+B3 dieron una mediana del peso de las heces significativamente mayor que 2500 g. La solución MOVIPREP® comercial logra también una mediana de la producción de heces de más de 2500 g, como era de esperar. La producción de heces fue mayor para A3+B3. Por lo tanto, la solución B3 fue seleccionada para ser la solución de la mañana para la parte 2 del estudio. La producción de heces observada se logró para MOVIPREP con la ingestión de 2 litros de solución en fase de investigación. Para las soluciones A2+B3 y A3+B3, se alcanzaron los pesos medios de heces utilizando un volumen de solución en fase de investigación total de 1250 mL.

25 Las soluciones A2 y A3 fueron eficaces en la contribución a una limpieza efectiva con cualquiera de las soluciones con las que se utilizaron. Se ve de las figuras "mediana de heces am" y "mediana de heces pm" que la producción de heces inmediatamente después de la ingestión de las soluciones A2 y A3 fue menos abundante que después de las soluciones B. Las soluciones A2 y A3 contribuyeron a la limpieza intestinal eficaz. Dado que el sujeto a menudo deseará dormir entre la toma de la primera solución de limpieza del intestino y la segunda solución, puede ser ventajoso para la primera solución de limpieza dar como resultado una producción de heces ligeramente inferior a la segunda solución de limpieza.

ES 2 603 570 T3

Tabla 8a Estudio Parte 2: Peso de heces (g); grupo completo de análisis (FAS, N = 80)

Tratamiento	N	Mediana 24 hr/g	Media 24 hr/g	STD 24 hr/g
A3 + B1	20	3128,9	2898,2	856,6
A3 + B4	20	2546	2453,3	775,1
A3 + B5	20	2440,1	2501,2	1000,3
A3 + B6	20	2466,8	2485,6	496,1

Tabla 8b Estudio Parte 2: Peso de heces (g); grupo completo de análisis (FAS, N = 80)

Tratamiento	N	mediana heces pm /g	mediana heces am /g		media heces pm /g	media heces am /g
A3 + B1	20	1170,0	2146,4		1087,59	1846,41
A3 + B4	20	1156,5	1467,2		1114,64	1370,69
A3 + B5	20	1091,1	1448,6		1039,42	1574,65
A3 + B6	20	1210,7	1436,2		1163,93	1402,64

5 A3+B1 y A3+B4 resultó en una mediana del peso de producción de heces en 24 horas, mayor que 2500 g. Para la combinación A3+ B5, la mediana de producción de heces fue poco menos de 2500 g, pero la media de producción de heces fue más de 2500 g. Por lo tanto, todas las combinaciones de soluciones de la invención (A3+B1, A3+B4 y A3+ B5) resultaron en una media o mediana de peso de la producción de heces en 24 horas de más de 2500 g.

10 Teniendo en cuenta los datos de las tablas 7a, 7b, 8a y 8b juntos, las soluciones B1, B3, B4 y B5 han demostrado ser eficaces soluciones de limpieza del intestino cuando se usan en combinación con cualquier otra solución con la que se utilizaron. La producción de heces particularmente abundante vista en las figuras "media de heces am" muestra que las soluciones son especialmente eficaces.

15 En el caso de A3+B1, la mediana del peso de las heces fue significativamente mayor que 2500 g. De nuevo es de destacar que los pesos medios de heces se lograron utilizando un volumen de solución en fase de investigación total de sólo 1250 mL.

La solución A3 en combinación con la solución de referencia B6 resultó en la producción de heces que no fue estadísticamente significativamente diferente de 2500 g.

REIVINDICACIONES

1. Una solución de limpieza de colon que comprende:
- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos; y
- 5 b) 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.
2. Una solución de limpieza de colon según la reivindicación 1, en la que el anión ascorbato se proporciona por el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico seleccionadas de ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio, o una mezcla de los mismos.
3. Una solución de limpieza de colon según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende:
- 10 a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato;
- b) 10 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da; y
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio.
4. Una solución de limpieza de colon según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que consiste esencialmente en agua y:
- 15 a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato;
- b) 10 a 200 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.
- 20 5. Una solución de limpieza de colon según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende 400 a 700 mmol por litro de anión ascorbato.
6. Una solución de limpieza de colon según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la solución comprende 80 a 120 g por litro de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico.
- 25 7. Una solución de limpieza de colon según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la solución comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio.
8. Una solución de limpieza de colon según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la solución está sustancialmente libre de bicarbonato de sodio.
9. Una composición para su mezcla con agua, en la que la composición se presenta opcionalmente, en dos o más partes, y comprende:
- 30 a) 25 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; y
- b) 5 a 100 g de polietilenglicol.
10. Una composición según la reivindicación 9, que comprende:
- 35 a) 25 a 220 g de un componente ascorbato;
- b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da; y
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio.
11. Una composición según la reivindicación 9, que consiste esencialmente en:
- a) 25 a 220 g de un componente ascorbato;

- b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.
- 5 12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende 25 a 75 g de un componente ascorbato.
13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en la que la composición comprende 50 a 60 g de componente ascorbato.
- 10 14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en la que la composición comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio.
15. Un kit que comprende:
- una primera solución de limpieza de colon, y
 - una segunda solución de limpieza de colon,
- siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 16. Un kit según la reivindicación 15, en el que la primera solución de limpieza de colon comprende:
- (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da; y
 - (ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos.
17. Un kit que comprende:
- 20 A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon mediante la mezcla con agua;
- B) un segundo componente, que es una composición para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon mediante la mezcla con agua;
- y las instrucciones opcionales para uso,
- 25 la segunda solución de limpieza de colon siendo una solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
18. Un kit según la reivindicación 17, que comprende:
- A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon, que comprende:
- (i) 70 a 250 g por litro de PEG, que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;
- 30 (ii) 2 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos; y
- B) un segundo componente, que es una composición opcionalmente, presentada en dos o más partes para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, que comprende:
- a) 300 a 2000 mmol por litro de anión ascorbato; y
- 35 b) 10 a 200 g por litro de polietilenglicol,
- siendo la primera solución diferente de la segunda.
19. Un kit según la reivindicación 17, que comprende:

A) un primer componente, que es una composición para la preparación de una primera solución de limpieza de colon, el primer componente que comprende:

(i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;

(ii) 1,5 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;

5 y

B) un segundo componente, que es una composición opcionalmente, presentado en dos o más partes para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, el segundo componente que comprende:

a) 25 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; y

10 b) 5 a 100 g de polietilenglicol.

20. Un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que comprende:

A) un primer sobre que comprende una primera composición para la preparación de la primera solución de limpieza;

B1) un segundo sobre;

B2) un tercer sobre;

15 en el que el segundo y tercer sobres juntos proporcionan una composición para la preparación de la segunda solución de limpieza,

en el que:

A) el primer sobre contiene:

(i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da; y

20 (ii) 1,5 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;

B1) el segundo sobre contiene:

(i) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;

(ii) electrolitos y/o una o más sales de ácido ascórbico; y

B2) el tercer sobre contiene ácido ascórbico,

25 la una o más sales de ácido ascórbico en el segundo sobre (B1) y el ácido ascórbico en el tercer sobre (B2) juntos proporcionan 25 a 220 g de un componente ascorbato, siendo el componente ascorbato el ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico, o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico.

30

Figura 1

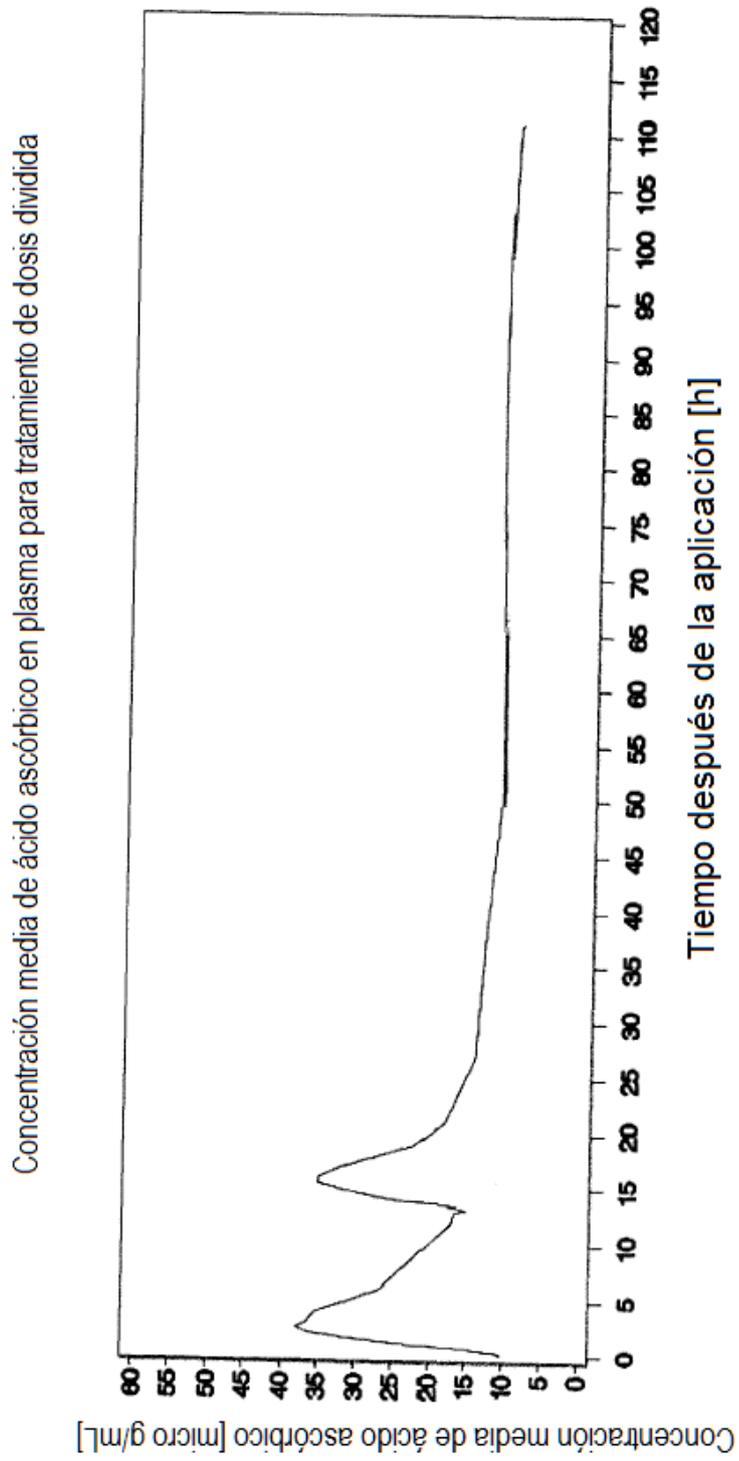


Figura 2

