

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201700258** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.10.31

(22) Дата подачи заявки
2012.03.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/375* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) **РАСТВОР ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ВАРИАНТЫ), НАБОР (ВАРИАНТЫ), КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ СМЕШИВАНИЯ С ВОДОЙ, СПОСОБ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(31) **1104202.5; 1104200.9; 1114629.7**
(32) **2011.03.11; 2011.03.11; 2011.08.23**
(33) **GB**
(62) **201301023; 2012.03.09**
(71) Заявитель:
НОРДЖИН БВ (NL)

(72) Изобретатель:
**Ангар Алекс, Грасс Ганс-Юрген,
Кокет Аласдер, Кокс Иэн, Стейн
Питер, Халфен Марк (GB)**

(74) Представитель:
Попеленский Н.К. (RU)

(57) Изобретение предлагает раствор для очищения толстой кишки (очистительный раствор), включающий: а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и б) от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля. Изобретение также предлагает способы применения и наборы, связанные с указанными растворами. Изобретение также предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора и затем, после некоторого промежутка времени, прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора, где два указанных очистительных раствора раскрыты в описании изобретения.

201700258
A2

201700258
A2

Описание

РАСТВОР ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ВАРИАНТЫ), НАБОР (ВАРИАНТЫ), КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ СМЕШИВАНИЯ С ВОДОЙ, СПОСОБ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ.

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к способам очищения толстой кишки с использованием растворов для очищения толстой кишки, к композициям растворов и связанным с ними наборам. Композиции для очищения толстой кишки называют также очистительными композициями, растворами для лаважа кишечника, очищающими средствами, слабительными средствами или средствами, вызывающими опорожнение толстой кишки.

Уровень техники

Очищение толстой кишки или кишечника очень важно выполнять перед многообразными хирургическими или диагностическими процедурами, включая колоноскопию, исследование с помощью бариевой клизмы, ректороманоскопию и хирургические операции на толстой кишке. Такие процедуры часто выполняются на амбулаторной основе, и поэтому желательно, чтобы очищение толстой кишки могло быть выполнено пациентом дома, до прибытия в стационар или операционную, где должна иметь место процедура. Поэтому, если перед процедурой должно быть достигнуто удовлетворительное очищение толстой кишки, то важно, чтобы пациент соблюдал режим подготовки к процедуре, без наблюдения врача.

Очищение кишечника (лаваж), при котором большой объем раствора электролита, содержащего сульфат натрия и полиэтиленгликоль, принимается внутрь, является одним из наиболее распространенных способов очищения

толстой кишки. Эти осмотически активные компоненты не абсорбируются или лишь слабо абсорбируются и, таким образом, сохраняют воду в кишечнике, что приводит к обильной диарее и очищению толстой кишки.

Для эффективного очищения многие из этих композиций должны приниматься внутрь в количестве от 2 до 4 литров. Неприятный вкус этих растворов в сочетании с большим объемом, который требуется принять, часто вызывает тошноту или рвоту, что приводит к недостаточному соблюдению пациентом режима подготовки и невозможности принять полный объем раствора. Недостаточное соблюдение пациентом режима подготовки может привести к недостаточной подготовке толстой кишки, что может, в свою очередь, привести к отмене или необходимости повторения колоноскопии или, что хуже, не-распознаванию патологических изменений или полипов, указывающих на риск ракового заболевания.

Ряд улучшенных композиций для очищения толстой кишки описан в WO 2004/037292. Композиция для очищения толстой кишки, соответствующий WO 2004/037292, включающий полиэтиленгликоль 3350, сульфат натрия, аскорбатный компонент, электролиты, подсластитель и вкусовую добавку, выпускается на коммерческой основе в виде порошка для приготовления раствора для перорального приема под торговым наименованием MOVIPREP® (зарегистрированная торговая марка "Velinor AG", члена группы компаний "Norgine"). Раствор MOVIPREP эффективен, несмотря на то, что принимается внутрь в значительно меньшем объеме, чем другие растворы для очищения толстой кишки. Обычно взрослый пациент должен принять только 2 литра раствора, что значительно лучше по сравнению с 4 литрами при

использовании более ранних растворов.

Различные режимы приема внутрь растворов для очищения толстой кишки упоминаются в литературе и в информационных листках, сопровождающих фармацевтическую продукцию для очищения толстой кишки. Например, раствор MOVIPREP, указанный выше, может приниматься (необязательно вместе с другими чистыми жидкостями) вечером накануне исследования или процедуры или приниматься по частям, с приемом приблизительно половины очистительного раствора вечером перед исследованием или процедурой ("первая доза") и приемом остальной части раствора на следующее утро ("вторая доза").

Несмотря на достигнутые улучшения, все имеющиеся на рынке фармацевтические продукты для очищения толстой кишки все еще требуют приема в большом объеме раствора (2 литра для раствора MOVIPREP). Многие пациенты находят неприятным и трудным прием внутрь большого объема жидкости, из-за чего проблемой остается недостаточное соблюдение пациентом режима подготовки. Остается потребность в альтернативных растворах для очищения толстой кишки, эффективных при приеме дозами малого объема.

При сравнении фармакокинетического профиля компонентов раствора MOVIPREP (аскорбатного компонента, сульфата натрия, ПЭГ 3350 и электролитов) у пациентов, которые принимали раствор в режиме "накануне вечером", с фармакокинетическим профилем для пациентов, которые принимали раствор в режиме "по частям", авторы данного изобретения нашли при клиническом изучении, что неожиданно высокая доля аскорбатного

компонента первой дозы в режиме "по частям" абсорбировалась и циркулировала в крови пациентов. Та часть аскорбатного компонента, которая была абсорбирована и найдена в крови, в большей мере выводилась через мочу через какое-то время, чем удалялась с калом. Хотя такая абсорбция и не вредна для пациента, она уменьшает осмотическое давление раствора, и, следовательно, ослабляет способность раствора очищать толстую кишку. Она приводит также к неэкономному расходованию компонента. Обнаруженные факты были неожиданными, учитывая распространенное в литературе представления о том, что максимальное абсорбируемое в кишечнике количество аскорбиновой кислоты составляет 3 г. в сутки (Hornig, D. et al., *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 1980, 50, 309). До настоящего времени содержащие аскорбат растворы для очищения толстой кишки составлялись на основании этого представления.

Сущность изобретения

Изобретение, таким образом, предлагает, в первом аспекте, раствор для очищения толстой кишки, включающий:

- а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смесью; и
- б) от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля.

Раствор, предлагаемый в данном изобретении, оказался неожиданно эффективным для очищения толстой кишки, что показывают измерения количества стула, и обеспечивает удовлетворительное очищение толстой кишки от каловых масс при приеме внутрь меньшего общего объема

раствора, чем обычные 2 - 4 литра, требующиеся при применении ранее известных в данной области растворов.

Аскорбат-анион может быть получен (обеспечен) из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из смеси аскорбиновой кислоты с одной или более солью аскорбиновой кислоты. Для удобства они будут называться здесь "аскорбатными компонентами". Подходящие соли включают соли щелочных и щелочноземельных металлов. Например, соль может быть выбрана из солей натрия, калия, магния и кальция. Например, предпочтительные соли аскорбиновой кислоты включают аскорбат натрия, аскорбат калия, аскорбат магния и аскорбат кальция. В одном варианте аскорбат-анион обеспечен (получен) аскорбиновой кислотой, одной или более солями аскорбиновой кислоты, выбранными из аскорбата натрия, аскорбата калия, аскорбата магния и аскорбата кальция или их смесью. Особенно предпочтительными солями аскорбиновой кислоты являются аскорбат магния и аскорбат натрия, например, аскорбат натрия. В одном варианте раствор содержит аскорбиновую кислоту и одну или более солей аскорбиновой кислоты (и, предпочтительно, никакие другие аскорбаты), например, аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия (и, предпочтительно, никакие другие аскорбаты) или аскорбиновую кислоту и аскорбат магния (и, предпочтительно, никакие другие аскорбаты).

Раствор, предлагаемый в изобретении, предпочтительно включает аскорбат-анион в концентрации: 300-1500 ммоль/л, например, 300-1200 ммоль/л, например, 300-1000 ммоль/л, например, 300-850 ммоль/л, например, 350-800 ммоль/л, например, 400-700 ммоль/л.

Аскорбиновая кислота имеет молекулярную массу 176 г/моль. Соответственно, от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона могут обеспечиваться от 52,8 до 352 г/л аскорбиновой кислоты.

Аскорбат натрия имеет молекулярную массу 198 г/моль. Соответственно, от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона могут обеспечиваться от 59,4 до 396 г/л аскорбата натрия.

Аскорбат калия имеет молекулярную массу 214 г/моль. Соответственно, от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона могут обеспечиваться от 64,2 до 428 г/л аскорбата калия.

Аскорбат магния имеет молекулярную массу 374,5 г/моль, и один моль аскорбата магния обеспечивает два моля аскорбата. Соответственно, от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона могут обеспечиваться от 56,2 до 374,5 г/л аскорбата магния.

В зависимости от pH раствора, некоторые аскорбат-анионы могут присоединять протон и, таким образом, существовать как свободная аскорбиновая кислота. При значениях pH растворов, которые обычно назначаются пациенту, лишь очень незначительная часть аскорбата присоединяет протон. Здесь при вычислениях концентрации аскорбат-аниона концентрация аскорбат-аниона понимается как полная концентрация всех присутствующих аскорбат-анионов, включая те, которые присоединили протон.

Раствор, предлагаемый в изобретении, включает от 50 до 450 г/л аскорбатного компонента, где аскорбатный компонент может представлять собой аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты

или смесь аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты. Например, раствор, предлагаемый в изобретении, включает от 50 до 300 г/л аскорбатного компонента, например, от 50 до 200 г/л, например, от 60 до 150 г/л, например, от 60 до 120 г/л, например, от 80 до 120 г/л, например, от 100 до 120 г/л.

В одном варианте аскорбатный компонент состоит фактически из одного аскорбата натрия. Например, он может присутствовать в количествах, указанных выше.

В альтернативном варианте аскорбатный компонент включает (или представляет собой по существу) аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту. Например, они могут присутствовать в суммарном количестве в соответствии с указанными выше значениями. Они могут присутствовать в следующих массовых соотношениях: аскорбат натрия : аскорбиновая кислота - от 1:10 до 10:1, например, от 2:8 до 8:2, например, от 3:7 до 7:3, например, от 1,4:1 до 1,8:1.

В альтернативном варианте аскорбатный компонент включает (или представляет собой по существу) аскорбат натрия и аскорбат магния. Например, они могут присутствовать в суммарном количестве в соответствии с указанными выше значениями. Они могут присутствовать в следующих массовых соотношениях: аскорбат натрия : аскорбат магния - от 1:10 до 10:1, например, от 2:8 до 8:2, например, от 3:7 до 7:3, например, от 1,8:1 до 1,4:1.

Очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) может, например, иметь среднюю молекулярную массу от 2000 до 8000 Да, - например, от 2500 до 4500 Да, например, от 3000

до 4000 Да. Например, ПЭГ может представлять собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000, как они определены в национальных фармакопеях. Другие примеры подходящих ПЭГ, признанных в некоторых национальных фармакопеях, включают Макроголы (Macrogols), например, Макрогол 3350 или Макрогол 4000.

Очистительный раствор содержит от 10 до 200 г/л ПЭГ. Предпочтительно, чтобы раствор содержал от 10 до 160 г/л ПЭГ, более предпочтительно от 10 до 120 г/л, например, от 20 до 100 г/л, например, от 30 до 90 г/л, например, от 40 г/л или 80 г/л.

Очистительный раствор может дополнительно включать:

- c) один или более электролитов;
- d) один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов;
- e) одну или более вкусовых добавок;
- f) один или более подсластителей.

Очистительный раствор может содержать один или более электролитов. Электролиты включают соли натрия, калия, кальция и магния, в частности, натрия и калия, и соли: хлориды, йодиды, бикарбонаты и карбонаты, в частности, хлориды. Предпочтительные электролиты - хлористый натрий и хлористый калий. В одном варианте раствор практически не содержит бикарбонат натрия.

Например, раствор может содержать хлористый натрий в концентрации от 1 до 10 г/л. Например, хлористый натрий может присутствовать в концентрации от 2 до 8 г/л, например, от 3 до 7 г/л.

Например, раствор может содержать хлористый калий в концентрации от 1 до 10 г/л. Например, хлористый калий может присутствовать в концентрации от 1 до 8 г/л, - например, от 1,5 до 6 г/л, например, от 2 до 5 г/л.

В одном варианте раствор содержит хлористый натрий и хлористый калий. Они могут присутствовать в количествах, указанных непосредственно выше. Например, хлористый натрий может присутствовать в концентрации 3 до 7 г/л, и хлористый калий может присутствовать в концентрации от 2 до 5 г/л.

Очистительный раствор может содержать один или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси (здесь эта составляющая будет называться "сульфатный компонент"). Сульфат щелочного или щелочноземельного металла может, например, быть выбран из сульфата натрия, сульфата калия и сульфата магния. Раствор может содержать больше чем одну из следующих солей: сульфат натрия, сульфат калия и сульфат магния, например, все три. Предпочтительно, чтобы сульфатный компонент представляла собой или включала сульфат натрия. В одном варианте раствор не включает сульфатный компонент.

Например, раствор может содержать сульфатный компонент в концентрации от 2 до 20 г/л, - например, от 5 до 15 г/л, например, от 8 до 15 г/л, например, от 10 до 14 г/л, например, 12 г/л. Один или более сульфатов могут быть в любой фармацевтически приемлемой форме: каждый из них может быть ангидридом или находиться в гидратированной форме. Значения массы, указанные здесь, относятся к массе сульфата без гидратационной

воды.

В растворах, предлагаемых в изобретении, указанные количества отдельных растворенных компонентов не включают никакие растворенные вещества, которые могут присутствовать в воде, используемой для приготовления растворов; например, в местностях, где преобладает жесткая вода, в ней могут присутствовать значительные количества Ca^{2+} и Mg^{2+} , карбонаты, бикарбонаты или сульфаты, растворенные в водопроводной воде.

Предпочтительно, чтобы очистительный раствор содержал вкусовую добавку. Вкусовая добавка, используемая в композициях данного изобретения, предпочтительно должна маскировать вкус солей, быть относительно сладкой, но не чрезмерно, и быть устойчивой в композициях. Вкусовая добавка делает растворы более приятными и, таким образом, способствует соблюдению пациентом режима приема растворов. Предпочтительные вкусовые добавки включают "лимон", например, Ungerer Lemon (поставляемый, Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP), "землянику", например, Ungerer Strawberry, "грейпфрут", например, вкусовую добавку Ungerer Grapefruit, "черную смородину", например, Ungerer Blackcurrant, "ананас", например, IFF Pineapple, порошкообразная вкусовая добавка фирмы "International Flavours and Fragrances" (IFF), и "ваниль/лимон" и "лайм", например, Vanilla фирмы IFF и Lemon and Lime Flav-o-lok фирмы Givaudin - Roure. Эти и другие подходящие вкусовые добавки поставляются фирмами International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) и Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2

5NN). Более предпочтительны вкусовые добавки лимон, киви, земляника и грейпфрут.

Требуемое количество вкусовой добавки зависит от природы и интенсивности действия вкусовой добавки. Обычно оно составляет от 0,05 до 2,0 г/л.

Очистительный раствор предпочтительно включает подсластитель. Подсластители на основе сахара, в общем, не удовлетворительны в составе растворов для очищения толстой кишки, потому что поступающие в толстую кишку неабсорбированные сахара являются субстратом для развития бактерий. Такие сахара могут при метаболизме бактерий образовывать взрывоопасные газы, такие как водород и метан. Присутствие взрывоопасных газов в толстой кишке может быть очень опасным, когда при колоноскопии или других процедурах должен применяться электрический аппарат. Предпочтительные подсластители включают аспартам, ацесульфам калия (ацесульфам К), сукралозу и сахарин и/или их сочетания. Например, композиции, предлагаемые в изобретении, могут включать одно или оба из следующих веществ: аспартам и ацесульфам калия (ацесульфам К). Например, композиции, предлагаемые в изобретении, могут включать одно или оба из следующих веществ: сукралоза и ацесульфам калия (ацесульфам К). Альтернативно, композиции, предлагаемые в изобретении, могут практически не содержать добавленных подсластителей, например, чтобы уменьшить число различных компонентов в композициях. Лимонная кислота также может присутствовать как усилитель вкуса. Лимонная кислота и/или ее соли могут заменять некоторые или все аскорбаты в растворах, предлагаемых

в изобретении.

Требуемое количество подсластителя зависит от природы и интенсивности действия подсластителя. Обычно оно составляет от 0,10 до 1,0 г/л.

Изобретение, таким образом, предлагает раствор для очищения толстой кишки, включающий:

- a) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона;
- b) от 10 до 200 г/л ПЭГ;
- c) один или более электролитов;
- d) необязательно один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов;
- e) необязательно одну или более вкусовых добавок; и
- f) необязательно один или более подсластителей.

В частности, изобретение предлагает раствор для очищения толстой кишки, включающий (или состоящий главным образом из):

- a) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона;
- b) от 10 до 200 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да;
- c) хлористый натрий и хлористый калий;
- d) необязательно сульфат натрия;
- e) необязательно одну или более вкусовых добавок; и
- f) необязательно один или более подсластителей.

Каждый из компонентов c) и d) может присутствовать в концентрациях, описанных выше. Каждый из компонентов e) и f) может, как указано выше,

полностью отсутствовать или же присутствовать в концентрациях, описанных выше.

В частности, изобретение предлагает раствор для очищения толстой кишки, включающий (или состоящий главным образом из воды и):

a) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона;

b) от 10 до 200 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да;

c) хлористый натрий и хлористый калий;

d) одну или более вкусовых добавок; и

e) один или более подсластителей.

В одном варианте один или более из компонентов c), d), e) и f) присутствует в растворе. В альтернативном варианте некоторые или все из компонентов c), d), e) и f) могут быть представлены отдельно от раствора, например, в виде таблеток или капсул. В одном варианте раствор может содержать a) аскорбатный компонент и b) ПЭГ, а также необязательно вкусовую добавку и подсластитель e) и f), и таблетка или капсула может включать c) один или более электролитов и/или d) один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов, и, как и выше, с добавляемыми необязательно вкусовой добавкой и подсластителем e) и f). Вкусовые добавки и подсластители могут быть не теми же самыми в виде таблеток или капсул, что и в растворе.

Вообще говоря, не обязательно, чтобы раствор включал стабилизаторы или антиоксиданты. Однако если требуется, могут применяться в малых концентрациях антиоксиданты или стабилизаторы.

Предпочтительно, чтобы раствор для очищения толстой кишки был гиперосмотическим. Иначе говоря, чтобы он имел осмотическое давление более высокое, чем кровь в организме человека. Он может, например, иметь измеряемое осмотическое давление в диапазоне от 500 до 2000 мОсм/кг. Например, осмотическое давление может находиться в диапазоне от 700 до 1800 мОсм/кг, например, от 800 до 1700 мОсм/кг, например, от 900 до 1600 мОсм/кг, например, от 900 до 1300 мОсм/кг, например, от 1000 до 1300 мОсм/кг.

Осмотическое давление может измеряться различными способами. Обычно используются способы, основанные на изменении понижения температуры замерзания или на основе изменения давления пара. Например, может применяться Модель 3250 осмометра фирмы Advanced Instruments, Inc. (работающая на основе измерения понижающейся температуры замерзания). Могут также применяться приборы, основанные на измерении давления пара, например, прибор Vapro 5600 фирмы ELITech Group. Значения осмотического давления, приводимые здесь, предпочтительно измерялись с использованием осмометров, измеряющих понижающуюся температуру замерзания, например, с помощью осмометра Модель 3250 фирмы Advanced Instruments, Inc. при стандартном процессе измерений.

При очищении кишечника пациент обычно принимает одну дозу или часть полной дозы очистительного раствора. При приеме по частям пациент обычно принимает две дозы, разделенные временным интервалом, например, ночным временем. Каждая доза при приеме по частям меньше, чем доза при однократном приеме всей дозы. При приеме по частям две

дозы могут иметь один и тот же состав или быть отличными по составу.

В случае одноразового приема раствор, предлагаемый в изобретении, может приниматься в объеме от 700 до 1500 мл. Например, пациент может принять от 750 мл до 1300 мл раствора, - например, от 800 до 1200 мл, например, от 900 до 1100 мл, например, 1000 мл. В одном варианте пациент может дополнительно принять какую-либо чистую жидкость. Дополнительно принимаемая чистая жидкость может приниматься после приема внутрь раствора. Альтернативно, чистая жидкость может приниматься дополнительно, одновременно с приемом раствора, предлагаемого в изобретении. Термин "принимается дополнительно" подразумевает координацию приема раствора, предлагаемого в изобретении, и чистой жидкости.

Для приема по частям раствор, предлагаемый в изобретении, может быть принят дозами объемом от 200 до 1000 мл. Например, пациент может принять от 300 мл до 1000 мл раствора, например, от 300 мл до 900 мл, например, от 300 мл до 800 мл, например, от 400 мл до 700 мл, например, от 400 до 600 мл, например, от 450 до 550 мл, например, 500 мл. В одном варианте пациент может дополнительно принимать какую-либо чистую жидкость с каждой дозой или некоторыми дозами раствора, предлагаемого в изобретении. Дополнительно принимаемая чистая жидкость может приниматься после приема внутрь дозы раствора. Альтернативно, дополнительно принимаемая чистая жидкость может приниматься совместно с дозой раствора, предлагаемого в изобретении.

При приеме по частям раствор, предлагаемый в изобретении, может приниматься как одна из доз или как обе дозы. Предпочтительно, чтобы

раствор, предлагаемый в изобретении, принимался как второй раствор. Первый раствор может в таком случае быть раствором другого состава, чем второй раствор. Таким образом, в предпочтительном варианте очищения кишечника при приеме по частям пациент принимает дозу первого (начального) очистительного раствора необязательно с дополнительным приемом некоторой чистой жидкости. После некоторого промежутка времени пациент принимает дозу раствора, предлагаемого в изобретении необязательно сопровождаемую дополнительным приемом некоторой чистой жидкости.

Объем чистой жидкости, которую пациент принимает после первой или второй дозы, может находиться в диапазоне с нижним пределом 100 мл, 200 мл, 300 мл, 400 мл или 500 мл. Предпочтительный нижний предел 300 мл, 400 мл или 500 мл. Объем может находиться в диапазоне с верхним пределом 1200 мл, 1100 мл, 1000 мл, 900 мл или 800 мл. Например, объем может находиться в диапазоне от 100 мл до 1200 мл, например, от 200 мл до 1100 мл, например, от 300 мл до 1000 мл, например, от 500 мл до 900 мл, например, от 875 мл, например, от 500 мл до 800 мл. Инструкции, даваемые пациенту, могут предусматривать, чтобы дополнительно принимаемая чистая жидкость принималась в течение приблизительно одного часа, например, порциями от 150 до 200 мл каждая, с интервалами от 15 до 20 минут. Дополнительно принимаемая чистая жидкость может приниматься после приема дозы раствора. Альтернативно, дополнительно принимаемая чистая жидкость может приниматься совместно с приемом дозы раствора, предлагаемого в изобретении.

Чистая жидкость для приема внутрь в качестве дополнительно принимаемой чистой жидкости или же используемая как чистая жидкость при приготовлении раствора может представлять собой любую жидкость, которая позволяет проводить исследование, относящейся к выделениям толстой кишки. Чистая жидкость также не должна препятствовать исследованию толстой кишки в ходе колоноскопии. Обычно чистая жидкость напитков на основе воды, включая, например, воду, лимонад, напитки типа колы, тонизирующие напитки, прозрачные фруктовые соки и даже чистые содержащие этиловый спирт напитки, например, пиво. Желательно, чтобы чистая жидкость не содержала заметного количества клетчатки или практически не содержала ее, так как клетчатка мешает очищению толстой кишки, проводимому согласно данному изобретению. Соответственно, фруктовые соки, например, апельсиновый сок, сок киви и соки с мякотью должны быть профильтрованы перед использованием. Чистые растительные и тонизирующие средства, например, тонизирующие средства на основе лайма, являются, в общем, подходящими. Ввиду желательности исключения напитков, содержащих глюкозу и приводящих к риску накопления взрывоопасных концентраций водорода или метана в кишечнике, особенно подходящими являются "диетические" напитки, не содержащие или содержащие мало сахара, например, напитки для диабетиков, диетические напитки типа Соке (зарегистрированные товарные знаки), диетические лимонады, диетические газированные напитки и диетические тонизирующие напитки.

Изобретение дополнительно предлагает некоторую композицию

(например, в сухой форме, в частности, в порошкообразном виде) для приготовления раствора, предлагаемого в изобретении. Композицию можно предоставлять в количестве, нужном для приготовления дозы раствора, например, 500 мл. Изобретение предлагает композицию для смешивания с водой, где композиция представлена необязательно в двух или более частях и включает:

а) от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и

б) от 5 до 100 г полиэтиленгликоля.

Например, компоненты композиции могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в форме концентратов или суспензий. Компоненты могут быть в одной физической форме или в различных формах. Например, композиция может быть сухой композицией, например, сухим порошком. Например, один или оба из компонентов а) и б) могут быть сухими порошками.

Как описано выше, аскорбат-анион может быть обеспечен (получен) аскорбиновой кислотой, одной или более солями аскорбиновой кислоты или смесью аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты. Предпочтительные формы аскорбатных компонентов таковы, как указано выше относительно растворов, предлагаемых в изобретении.

Композиция, предлагаемая в изобретении, предпочтительно включает аскорбат-анион в количестве: от 150 до 750 ммоль, например, от 150 до 600 ммоль, например, от 150 до 500 ммоль, например, от 150 до 425 ммоль, например, от 175 до 400 ммоль, например, от 200 до 350 ммоль.

Аскорбиновая кислота имеет молекулярную массу 176 г/моль. Соответственно, от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона обеспечиваются от 26,4 до 176 г аскорбиновой кислоты.

Аскорбат натрия имеет молекулярную массу 198 г/моль. Соответственно, от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона обеспечиваются от 29,7 до 198 г аскорбата натрия.

Аскорбат калия имеет молекулярную массу 214 г/моль. Соответственно, от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона обеспечиваются от 32,1 до 214 г аскорбата калия.

Аскорбат магния имеет молекулярную массу 374,5 г/моль, и каждый моль аскорбата магния обеспечивает два моля аскорбата. Соответственно, от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона обеспечиваются от 28,1 до 187,25 г аскорбата магния.

В твердой форме аскорбиновая кислота обычно представлена присоединившей протон свободной аскорбиновой кислотой. Здесь при вычислениях концентрации аскорбат-аниона концентрация аскорбат-аниона понимается как полная концентрация всех присутствующих аскорбат-анионов, включая те, которые присоединили протон.

Масса аскорбатного компонента может составлять от 20 до 220 г, например, от 20 до 150 г, например, от 20 до 100 г, например, от 25 до 220 г, например, от 25 до 150 г, например, от 25 до 100 г, например, от 25 до 75 г, например, от 20 до 60 г, например, от 50 до 60 г.

В одном варианте аскорбатный компонент состоит, по существу, из одного аскорбата натрия. Например, он может присутствовать в количествах,

указанных непосредственно выше.

В альтернативном варианте аскорбатный компонент включает (или состоит главным образом из) аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту. Например, они могут присутствовать в суммарном количестве в соответствии со сказанным непосредственно выше. Они могут присутствовать в массовом соотношении: аскорбат натрия : аскорбиновая кислота от 1:10 до 10:1, например, от 2:8 до 8:2, например, от 3:7 до 7:3, например, от 1,4:1 до 1,8:1.

В альтернативном варианте аскорбатный компонент включает (или состоит главным образом из) аскорбат натрия и аскорбат магния. Например, они могут присутствовать в суммарном количестве в соответствии со сказанным непосредственно выше. Они могут присутствовать в массовом соотношении: аскорбат натрия : аскорбат магния от 1:10 до 10:1, например, от 2:8 до 8:2, например, от 3:7 до 7:3, например, от 1,8:1 до 1,4:1.

Предпочтительные формы ПЭГ указаны выше относительно растворов, предлагаемых в изобретении. Композиция включает от 5 до 100 г ПЭГ. Предпочтительно, чтобы композиция включала от 5 до 80 г ПЭГ, более предпочтительно от 5 до 60 г, например, от 10 до 50 г, например, от 15 до 45 г, например, 20 г или 40 г ПЭГ.

Композиция может дополнительно включать:

- c) один или более электролитов;
- d) один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов;
- e) одну или более вкусовых добавок; и
- f) один или более подсластителей.

Предпочтительные электролиты указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать хлористый натрий в количестве от 0,5 до 5 г, например, от 1 до 4 г, например, от 1,5 до 3,5 г. Например, композиция может включать хлористый калий в количестве от 0,5 до 5 г, например, от 0,5 до 4 г, например, от 0,75 до 3 г, например, от 1,0 до 2,5 г.

Предпочтительные сульфаты щелочных или щелочноземельных металлов указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать сульфатный компонент в количестве от 1 до 10 г, например, от 2,5 до 7,5 г, например, от 4 до 7,5 г, например, от 5 до 7 г, например, 6 г. Один или более сульфатов могут быть представлены в любой фармацевтически приемлемой форме: каждый из них может быть безводным или находиться в гидратированной форме. Значения массы, указанные здесь, относятся к массе сульфата, без гидратационной воды.

Предпочтительные вкусовые добавки указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, количество вкусовой добавки может составлять от 0,025 до 1,0 г.

Предпочтительные подсластители указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, количество подсластителя может составлять от 0,05 до 0,5 г.

В частности, изобретение предлагает композицию, включающую (или состоящую главным образом из):

- а) от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона;
- б) от 5 до 100 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000

до 4000 Да.

- c) хлористый натрий и хлористый калий;
- d) необязательно сульфат натрия;
- e) необязательно одну или более вкусовых добавок;
- f) необязательно один или более подсластителей.

Каждый из компонентов c) и d) может присутствовать в количествах, описанных выше. Каждый из компонентов e) и f) может, как указано выше, полностью отсутствовать или же присутствовать в количествах, указанных выше.

В одном варианте один или более из компонентов c), d), e) и f) присутствуют в композиции для приготовления раствора. В альтернативном варианте некоторые или все из компонентов c), d), e) и f) могут предоставляться отдельно от раствора, например, в виде таблеток или капсул. В одном варианте можно предоставить аскорбатный компонент и ПЭГ и необязательно вкусовую добавку и подсластитель в форме, предназначенной для смешивания с водой, а также таблетки или капсулы, включающие один или более электролитов и/или один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов, и, как и выше, с добавляемыми необязательно вкусовой добавкой и подсластителем. Вкусовые добавки и подсластители в таблетках или капсулах могут быть не теми же самыми, что и в композиции для смешивания с водой.

В некоторых вариантах желательно раздельная упаковка аскорбатного компонента и ПЭГ.

В одном варианте композиция может приниматься пациентом вместе

с рядом вкусовых добавок (каждая необязательно с одним или более подсластителями), каждая из которых упакована отдельно. Пациент может в этом случае выбрать предпочтительную вкусовую добавку (или сочетание вкусовой добавки и подсластителя) в соответствии со своим вкусом. Пациент также может полностью отказаться от использования любой вкусовой добавки или подсластителя.

В еще одном дополнительном аспекте изобретение предлагает композицию, включающую следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

- a) аскорбат: от 0,82 до 10,0 частей; и
- b) полиэтиленгликоль: 1,0 часть.

Как сказано выше, например, компоненты могут предоставляться в виде сухого порошка, в виде гранул или другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в форме концентратов или суспензий. Компоненты могут представляться в одинаковой физической форме или в разных формах. Например, композиция может представлять собой сухую композицию, например, сухой порошок. Например, один или оба из компонентов a) и b) могут представлять собой сухой порошок.

Как описано выше, аскорбат-анион может быть обеспечен аскорбиновой кислотой, одной или более солями аскорбиновой кислоты или смесью аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты. Предпочтительные формы аскорбатного компонента указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Предпочтительные формы ПЭГ указаны выше для растворов,

предлагаемых в изобретении. Композиция, предлагаемая в изобретении, предпочтительно включает аскорбат-анион в массовом соотношении с ПЭГ от 0,82 до 5,0:1. Более предпочтительным является массовое соотношение от 0,9 до 5,0:1, например, от 1,0 до 4,0:1, например, от 1,0 до 3,0:1, например, от 1 до 2:1 или от 2 до 3:1.

Композиция может дополнительно включать:

- с) один или более электролитов;
- d) один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов;
- e) одну или более вкусовых добавок;
- f) один или более подсластителей.

Предпочтительные электролиты указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать хлористый натрий в массовом соотношении с ПЭГ от 0,005 до 1,0:1, например, от 0,01 до 0,6:1, например, от 0,03 до 0,5:1, например, от 0,04 до 0,4:1, например, от 0,05 до 0,3:1, например, от 0,06 до 0,2:1. Например, композиция может включать хлористый калий в массовом соотношении с ПЭГ от 0,005 до 1,0:1, например, от 0,005 до 0,50:1, например, от 0,01 до 0,50:1, например, от 0,01 до 0,10:1, например, от 0,02 до 0,08:1, например, от 0,03 до 0,07:1.

Например, изобретение предлагает композицию, включающую следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

- a) аскорбат-анион: от 0,82 до 10,0 частей;
- b) полиэтиленгликоль: 1,0 часть;

с1) хлористый натрий: от 0,005 до 1,0 частей; и

с2) хлористый калий: от 0,005 до 1,0 частей.

Предпочтительно, чтобы композиция практически не содержала бикарбонат натрия. Например, практически не содержал никаких бикарбонатов.

Предпочтительные сульфаты щелочных или щелочноземельных металлов описаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать сульфатный компонент (например, сульфат натрия) в массовом соотношении с ПЭГ от 0,01 до 0,50:1. Например, композиция может включать сульфатный компонент (например, сульфат натрия) в массовом соотношении с ПЭГ от 0,02 до 0,25:1, например, от 0,03 до 0,22:1, например, от 0,05 до 0,20:1, например, от 0,10 до 0,20:1.

Предпочтительные вкусовые добавки указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать вкусовую добавку в массовом соотношении с ПЭГ от 0,0005 до 0,025:1, например, от 0,001 до 0,025:1, например, от 0,003 до 0,010:1.

Предпочтительные подсластители указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Например, композиция может включать подсластитель в массовом соотношении с ПЭГ от 0,0005 до 0,025:1, например, от 0,001 до 0,025:1, например, от 0,002 до 0,010:1.

В частности, изобретение предлагает композицию, включающую (или состоящую главным образом из) следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион: от 0,82 до 10,0 частей;

b) полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой от 3000 до 4000

Да: 1,0 часть;

c) хлористый натрий и хлористый калий;

d) необязательно сульфат натрия;

e) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

f) необязательно один или более подсластителей.

Каждый из компонентов c) и d) может присутствовать в отношении (по массе) к ПЭГ, указанных выше. Каждый из компонентов e) и f) может, как указано выше, полностью отсутствовать или же присутствовать в массовых соотношениях с ПЭГ, указанных выше.

Предпочтительные композиции, предлагаемые в изобретении, - сухие композиции, например, сухие порошки.

Как сказано выше, растворы, предлагаемые в изобретении, находят применение при очищении толстой кишки. Изобретение, таким образом, предлагает, во втором аспекте, водный раствор:

a) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и,

b) необязательно от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля, применяемого при очищении толстой кишки млекопитающих.

Раствор для очищения толстой кишки млекопитающих предпочтительно включает аскорбат-анион в концентрации: 300-1500 ммоль/л, например, 300-1200 ммоль/л, например, 300-1000 ммоль/л, например, 300-850 ммоль/л, например, 350-800 ммоль/л, например, 400-700 ммоль/л. Как описано выше,

аскорбат-анион можно обеспечить аскорбиновой кислотой, одной или более солями аскорбиновой кислоты или смесью аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты. Предпочтительные формы аскорбатной компоненты указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

В предпочтительном варианте присутствует ПЭГ. Предпочтительные формы ПЭГ и предпочтительные его количества указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Раствор для очищения толстой кишки млекопитающих может дополнительно включать:

с) один или более электролитов;

d) один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов;

e) одну или более вкусовых добавок;

f) один или более подсластителей.

Предпочтительные электролиты и предпочтительные их количества указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Предпочтительные сульфаты щелочных или щелочноземельных металлов и предпочтительные их количества указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Предпочтительные вкусовые добавки и их предпочтительные количества указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Предпочтительные подсластители и их предпочтительные количества указаны выше для растворов, предлагаемых в изобретении.

Например, водный раствор содержит:

a) от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона; и

b) необязательно от 5 до 100 г ПЭГ.

В частности, изобретение предлагает раствор, включающий (или состоящий главным образом из воды и):

a) от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона;

b) от 5 до 100 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да;

c) хлористый натрий и хлористый калий;

d) необязательно сульфат натрия;

e) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

f) необязательно один или более подсластителей,

применяемый для очищения толстой кишки млекопитающих.

Каждый из компонентов c) и d) может, как указано выше, отсутствовать и/или присутствовать в количествах, описанных выше для растворов, предлагаемых в изобретении. Каждый из компонентов e) и f) может, как указано выше, полностью отсутствовать или же присутствовать в количествах, описанных выше.

Как сказано выше, очищение кишечника обычно предусматривает прием пациентом одной дозы очистительного раствора или прием его по частям. Объем раствора, который пациент принимает при приеме всей дозы за один раз, описан выше. Пациент после приема раствора может дополнительно принимать какую-либо чистую жидкость, как описано выше.

Объем раствора, который пациент принимает по частям, описан выше. Пациент после каждого приема некоторой дозы раствора может

дополнительно принимать какую-либо чистую жидкость, как описано выше.

Растворы и композиции, предлагаемые в изобретении, могут найти важное применение при очищении толстой кишки способом приема по частям, когда пациент принимает два различных раствора: принимает первый раствор для очищения толстой кишки, сопровождаемый приемом второго раствора для очищения толстой кишки. Предпочтительно, чтобы раствор, предлагаемый в изобретении, был вторым раствором для очищения толстой кишки. Альтернативно, этот раствор может быть первым раствором. Изобретение, таким образом, предлагает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки;

- прием пациентом эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки,

где второй раствор для очищения толстой кишки является раствором, включающим

- а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбата; и

- б) необязательно от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля.

Способ, предлагаемый в изобретении, может применяться для очищения толстой кишки перед выполнением диагностики, терапевтическими или хирургическими процедурами на толстой кишке, прямой кишке, заднем проходе или на другой области брюшной полости. Диагностическая или хирургическая процедура может, например, представлять собой колоноскопию, исследование с помощью бариевой клизмы,

ректороманоскопию или хирургию толстой кишки. Предпочтительно, чтобы первый раствор имел состав, отличный от состава второго раствора.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ проведения диагностической или хирургической процедуры, например, колоноскопии, исследования с помощью бариевой клизмы, ректороманоскопии или хирургии толстой кишки, способ, включающий следующие этапы:

а) очищение толстой кишки способом, предложенным в изобретении, и затем

б) выполнение диагностической или хирургической процедуры.

Изобретение предлагает набор, включающий:

- первый раствор для очищения толстой кишки, и

- второй раствор для очищения толстой кишки,

где второй раствор для очищения толстой кишки является раствором в воде:

а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и

б) необязательно от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля.

В одном варианте первый раствор отличается от второго. Набор может включать инструкции по применению.

Изобретение дополнительно предлагает первый раствор для очищения толстой кишки и второй раствор для очищения толстой кишки, применяемые при способе очищения толстой кишки, включающем:

- прием пациентом эффективного количества первого раствора для

очищения толстой кишки;

- прием пациентом эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки,

где второй раствор для очищения толстой кишки является раствором в воде:

а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и

б) необязательно от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля.

В одном варианте первый раствор отличается от второго.

Второй раствор для очищения толстой кишки, являющийся предпочтительным, описан выше для растворов и способов применения, относящихся к первому аспекту изобретения. Он предпочтительно применяется в объемах, описанных выше для растворов и способов применения изобретения.

Первый очистительный раствор может, например, быть суспендирующим средством для кишечника. Первый очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль и/или сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь. Первый очистительный раствор может быть гиперосмотическим.

Предпочтительно, чтобы первый раствор для очищения толстой кишки включал полиэтиленгликоль (ПЭГ). Полиэтиленгликоль (ПЭГ) может иметь среднюю молекулярную массу от 2000 до 8000 Да, например, от 2500 до 4500 Да, например, от 3000 до 4000 Да. Например, ПЭГ может быть ПЭГ 3350 или

ПЭГ 4000, как они определяются в национальных фармакопеях. Дополнительные примеры подходящих ПЭГ, признанных в некоторых национальных фармакопеях, включают Макроголы (Macrogols), например, Макрогол 3350 или Макрогол 4000.

Предпочтительно, чтобы первый раствор для очищения толстой кишки включал от 70 до 250 г/л ПЭГ. Предпочтительно, чтобы раствор содержал от 130 до 250 г/л ПЭГ, например, от 90 до 200 г/л ПЭГ, более предпочтительно от 100 до 200 г/л, например, от 120 до 150 г/л, например, 133,3 г/л.

Предпочтительно, чтобы первый раствор для очищения толстой кишки включал один или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси (называемых здесь "сульфатным компонентом"). Сульфат щелочного или щелочноземельного металла может, например, быть выбран из сульфата натрия, сульфата калия и сульфата магния. Раствор может содержать больше чем одну из следующих солей: сульфат натрия, сульфат калия и сульфат магния, например, все три. Предпочтительно, чтобы сульфатный компонент представлял собой или включала сульфат натрия.

Предпочтительно, чтобы первый раствор для очищения толстой кишки включал сульфатный компонент (например, сульфат натрия) в концентрации от 2 до 20 г/л, например, от 2 до 15 г/л, например, от 5 до 15 г/л, например, от 8 до 12 г/л, например, от 8 или 12 г/л. Например, первый раствор для очищения толстой кишки может включать от 8,0 до 20 г/л одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси.

Первый раствор для очищения толстой кишки может включать один или более электролитов. Электролиты включают соли натрия, калия, кальция и

магния, в частности, натрия и калия, и соли: хлориды, йодиды, бикарбонаты и карбонаты, в частности, хлориды. Предпочтительными электролитами являются хлористый натрий и хлористый калий. В одном варианте бикарбонат натрия отсутствует.

Например, первый раствор для очищения толстой кишки может включать хлористый натрий в концентрации от 0,5 до 5,0 г/л. Например, хлористый натрий может присутствовать в концентрации от 1,0 до 4,0 г/л, например, от 1,0 до 3,0 г/л, например, от 1,5 до 3,0 г/л, например, от 2,0 до 3,0 г/л.

Например, первый раствор для очищения толстой кишки может включать хлористый калий в концентрации от 1 до 10 г/л. Например, хлористый калий может присутствовать в концентрации от 0,05 до 5,0 г/л, например, 0,1 до 3,0 г/л, например, от 0,2 до 2,0 г/л, например, от 0,5 до 1,5 г/л, например, от 0,5 до 1,1 г/л.

В одном варианте первый раствор для очищения толстой кишки включает хлористый натрий и хлористый калий. Они могут присутствовать в количествах, указанных непосредственно выше. Например, хлористый натрий может присутствовать в концентрации от 1,5 до 3,0 г/л, и хлористый калий может присутствовать в концентрации от 0,2 до 2,0 г/л.

Первый раствор для очищения толстой кишки предпочтительно включает вкусовую добавку. Первый раствор для очищения толстой кишки предпочтительно включает подсластитель. Вкусовые добавки и подсластители могут быть такими, как описано выше.

В одном варианте первый раствор для очищения толстой кишки может

представлять собой раствор, имеющийся в продаже под торговым наименованием MOVIPREP®.

Соответственно, первый раствор для очищения толстой кишки в наборе, предлагаемом в изобретении, включает (или состоит главным образом из воды и):

(i) от 70 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да;

(ii) от 2,0 до 20 г/л одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси;

(iii) необязательно один или более электролитов;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

(v) необязательно один или более подсластителей.

Например, первый раствор для очищения толстой кишки в наборе, предлагаемом в изобретении, включает (или состоит главным образом из воды и):

(i) от 90 до 200 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да;

(ii) от 2,0 до 15 г/л одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси;

(iii) от 0,5 до 5,0 г/л хлористого натрия и от 0,05 до 5,0 г/л хлористого калия;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

(v) необязательно один или более подсластителей.

Изобретение дополнительно предлагает, согласно третьему аспекту,

раствор для очищения толстой кишки, включающий (или состоящий главным образом из воды и):

(i) от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да;

(ii) от 8,0 до 20 г/л одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси;

(iii 1) необязательно от 1,0 до 3,0 г/л хлористого натрия;

(iii 2) необязательно от 0,5 до 1,5 (например, от 0,5 до 1,1) г/л хлористого калия;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

(v) необязательно один или более подсластителей.

Предлагается также композиция для приготовления такого раствора, например, смешиванием с водой. Предпочтительные количества каждого из компонентов от (i) до (v) в растворах и композициях, соответствующих третьему аспекту изобретения, такие же, какие описаны выше и ниже для первых растворов для очищения толстой кишки и первых композиций для очищения толстой кишки.

В одном варианте первый раствор для очищения толстой кишки принимается в объеме от 300 мл до 1200 мл. Например, первый раствор может приниматься в объеме, находящимся в диапазоне с нижним пределом 300 мл, 400 мл, 500 мл, 600 мл или 700 мл. Предпочтительный нижний предел составляет 500 мл, 600 мл или 700 мл. Объем может находиться в диапазоне с верхним пределом 1200 мл, 1100 мл, 1000 мл, 900 мл или 800 мл. Например, объем может находиться в диапазоне от 400 мл до 1100 мл,

например, от 500 мл до 1000 мл, например, от 600 мл до 900 мл, например, от 700 мл до 800 мл. Например, первый раствор для очищения толстой кишки принимается в объеме 750 мл. Наиболее подходящий объем зависит от конкретных компонентов раствора и количеств, в которых они присутствуют. Вообще говоря, чем выше осмотическое давление раствора, тем меньший объем требуется принимать.

Первый очистительный раствор может, например, иметь измеренное осмотическое давление в диапазоне от 200 до 1500 мОсм/кг. В предпочтительном варианте это гиперосмотический раствор. Он может, например, иметь измеренное осмотическое давление в диапазоне от 320 до 1500 мОсм/кг. Например, измеренное осмотическое давление первого очистительного раствора может находиться в диапазоне от 330 до 1200 мОсм/кг, например, от 340 до 1000 мОсм/кг, например, от 350 до 800 мОсм/кг, например, от 350 до 700 мОсм/кг.

Раствор для очищения толстой кишки, согласно третьему аспекту изобретения, может использоваться вместе с раствором, относящимся к первому аспекту изобретения. Альтернативно, он может применяться в сочетании с другим, отличным от него, раствором для очищения толстой кишки, или применяться в подходящем объеме отдельно. Если он применяется отдельно, то он может приниматься как одна доза или приниматься по частям. Изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием раствора, соответствующего третьему аспекту изобретения. Раствор может приниматься отдельно или в сочетании с другим, отличным от него, раствором.

Изобретение дополнительно предлагает набор, включающий:

А) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, как описано непосредственно выше, смешиванием с водой; и

В) второй компонент, являющийся композицией для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки смешиванием с водой, второй раствор для очищения толстой кишки является таким раствором, какой описан выше для растворов и способов применения, относящихся к первому аспекту изобретения,

Предпочтительно, чтобы набор, кроме того, включал инструкции по применению.

Например, компоненты А) и В) могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они могут, альтернативно, предоставляться в виде концентратов или суспензий. Компоненты А) и В) могут быть в одинаковой физической форме или различных формах. Компоненты, входящие в состав компонентов А) и В), могут быть в одинаковой физической форме или различных формах. Например, один или оба из компонентов А) и В) могут представлять собой сухие порошки. Часть каждого из компонентов А) и В) или любая из них целиком может быть в форме одной или более твердых таблеток или капсул.

Например, набор данного изобретения может включать

А) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, включающую (или состоящую главным образом из воды и):

(i) от 70 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да.

(ii) от 2 до 20 г/л одного или более сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси

(iii) необязательно один или более электролитов;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок;

(v) необязательно один или более подсластителей,

и

В) второй компонент, являющийся композицией необязательно представленную в двух или более частях, используемых для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, включающую:

а) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты или из их смеси; и

б) необязательно от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля.

Предпочтительно, чтобы первый раствор имел состав, отличный от второго. Концентрации компонентов, приведенные здесь концентрации, достигаемые, когда композиции смешаны с водой согласно инструкциям, входящим в набор.

Первый раствор для очищения толстой кишки может применяться в объемах, указанных выше, например, от 300 мл до 1200 мл, например, от 600 мл до 900 мл, например, 750 мл. Второй раствор для очищения толстой кишки может применяться в объемах, указанных выше, например, от 600 мл до 900 мл, например, 750 мл. Второй раствор для очищения толстой кишки

может применяться в объемах, указанных выше, например, от 250 мл до 1000 мл, например, от 400 мл до 700 мл, например, 500 мл. Инструкции, предусмотренные в наборе, указывают пользователю, как приготовить раствор, добавляя воду до требуемого объема, например, до объема, указанного выше в данном абзаце.

Соответственно, набор данного изобретения может включать:

А) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, включающую (или состоящую главным образом из):

(i) от 52,5 до 187,5 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да;

(ii) от 1,5 до 15 г одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смесей;

(iii) необязательно один или более электролитов;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок;

(v) необязательно один или более подсластителей;

и

В) второй компонент, являющийся композицией необязательно представленной в двух или более частях, для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, включающей:

a) от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона; и

b) необязательно от 5 до 100 г полиэтиленгликоля,

где первый раствор отличается от второго.

Первый компонент предпочтительно включает от 97,5 до 187,5 г ПЭГ,

например, от 67,5 до 150 г ПЭГ, более предпочтительно от 75 до 150 г, например, от 90 до 112,5 г, например, 100 г ПЭГ.

Предпочтительно, чтобы первый компонент включал сульфаты (например, сульфат натрия) в количестве от 1,5 до 11,25 г, например, от 3,75 до 11,25 г, например, от 6 до 9 г, например, 6 или 9 г. Например, первый компонент может включать от 6,0 до 15 г одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси.

Предпочтительно, чтобы первый компонент включал хлористый натрий в количестве от 0,375 до 3,75 г. Например, хлористый натрий может присутствовать в количестве от 0,75 до 3,0 г, например, от 0,75 до 2,25 г, например, от 1,125 до 2,25 г, например, от 1,5 до 2,25 г. Например, первый компонент может включать хлористый калий в количестве от 0,75 до 7,5 г. Например, хлористый калий может присутствовать в количестве от 0,0375 до 3,75 г, - например, от 0,075 до 2,25 г, например, от 0,15 до 1,5 г, например, от 0,375 до 1,125 г, например, от 0,375 до 0,825 г.

В одном варианте первый компонент включает хлористый натрий и хлористый калий. Они могут присутствовать в количествах, указанных непосредственно выше. Например, хлористый натрий может присутствовать в количестве от 1,125 до 2,25 г, и хлористый калий может присутствовать в количестве от 0,15 до 1,5 г.

Второй компонент набора, предлагаемого в изобретении, предпочтительно является композицией для приготовления раствора, относящегося к первому аспекту изобретения, как описано выше.

В одном варианте набор данного изобретения включает инструкции,

которые указывают пользователю объем воды, с которым должен быть смешан каждый компонент. Например, указываемый объем воды для каждого раствора является меньшим, чем один литр. Например, указываемый объем для первого компонента может составлять от 300 мл до 1200 мл, например, от 600 мл до 900 мл, например, 750 мл. Например, указываемый объем для второго компонента может составлять от 250 мл до 1000 мл, например, от 400 мл до 700 мл, например, 500 мл. Другие значения объема, которые могут быть указаны в инструкциях объемы, указанные выше для способов изобретения.

В общем, инструкции определяют, что первые и вторые растворы должны приниматься внутрь последовательно, с некоторым временным интервалом между приемами. В одном варианте инструкции определяют, что первый очистительный раствор принимается первым, и затем, после некоторого промежутка времени, (например, между вечером и следующим утром), должен следовать прием второго очистительного раствора.

Для пациента удобно, чтобы набор данного изобретения предоставлялся, например, в коробке. В наборе, предлагаемом в изобретении, первый и/или второй компоненты могут содержаться в одной или более упаковках. В частности, второй компонент может содержаться более чем в одной упаковке. Например, если второй компонент включает как аскорбиновую кислоту, так и ПЭГ, то аскорбиновая кислота и ПЭГ могут содержаться в отдельных упаковках. Другие составные части второго компонента (например, одно или более из следующих веществ: хлористый натрий, хлористый калий и сульфат натрия) могут быть в любой из отдельных

упаковок. Например, они могут быть в упаковке, содержащей ПЭГ.

Если компонент вкусовой добавки присутствует в первом или втором растворе, то в наборе, предлагаемом в изобретении, компонент вкусовой добавки для соответствующего раствора может предоставляться в упаковке, отдельной от других составных частей этого раствора.

Примеры подходящих упаковок включают тубы, мешочки и саше. Предпочтительная упаковка представляет собой саше.

В одном варианте набор включает:

А) первое саше, включающее первую композицию для приготовления первого очистительного раствора;

В1) второе саше;

В2) третье саше,

где второе и третье саше в совокупности обеспечивают композицию для приготовления второго очистительного раствора.

Например, в наборе, предлагаемом в изобретении, как сказано непосредственно выше:

А) первое саше включает полиэтиленгликоль и/или сульфат натрия;

В1) второе саше включает один или более компонентов, выбранных из полиэтиленгликоля, одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смесей, электролиты и/или одну или более солей аскорбиновой кислоты; и

В2) третье саше включает аскорбиновую кислоту;

где одна или более солей аскорбиновой кислоты во втором саше (В1) и аскорбиновая кислота в третьем саше (В2) в совокупности обеспечивают от

300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона.

Например, в наборе, предлагаемом в изобретении, как сказано непосредственно выше:

А) первое саше включает:

(i) от 70 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да.

(ii) от 2 до 20 г/л одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси

(iii) необязательно один или более электролитов;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

(v) необязательно один или более подсластителей,

В1) второе саше включает:

(i) от 10 до 200 г/л полиэтиленгликоля,

(ii) необязательно один или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси,

(iii) электролиты; и

(iv) или одну или более солей аскорбиновой кислоты; и

В2) третье саше включает аскорбиновую кислоту,

где одна или более солей аскорбиновой кислоты во втором саше (В1) и аскорбиновая кислота в третьем саше (В2) в совокупности обеспечивают от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона.

Например, в наборе, предлагаемом в изобретении:

А) первое саше включает:

(i) от 52,5 до 187,5 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от

2500 до 4500 Да;

(ii) от 1,5 до 15 г одного или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси;

(iii) необязательно один или более электролитов;

(iv) необязательно одну или более вкусовых добавок;

(v) необязательно один или более подсластителей,

B1) второе саше включает:

(i) от 5 до 100 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да;

(ii) необязательно один или более сульфатов щелочных и щелочноземельных металлов или их смеси,

(iii) электролиты и/или одну или более солей аскорбиновой кислоты; и

B2) третье саше включает аскорбиновую кислоту,

где одна или более солей аскорбиновой кислоты во втором саше (B1) и аскорбиновая кислота в третьем саше (B2) в совокупности обеспечивают от 150 до 1000 ммоль аскорбат-аниона.

Например, в дополнительном варианте набора данного изобретения вместо упаковки некоторых или всех сульфатов, электролитов, вкусовых добавок и подсластителей в первое саше (A), вместе с ПЭГ, эти составляющие могут предоставляться в виде таблеток или капсул. В дополнительном варианте набора данного изобретения, вместо упаковки аскорбиновой кислоты или аскорбатного компонента, некоторых или всех сульфатов, электролитов, вкусовых добавок и подсластителей во второе или третье саше (B1 или B2), вместе с ПЭГ, эти составляющие могут

предоставляться в виде таблеток или капсул.

Набор может содержать средства для одного применения, например, для одного очищения, или для нескольких применений. Средства для одного применения обычно включают одну дозу первого очистительного раствора (или компоненты для приготовления первого очистительного раствора) и одну дозу второго очистительного раствора (или компоненты для приготовления второго очистительного раствора). В наборе, предлагаемом в изобретении, предпочтительно, чтобы первый компонент включал одну дозу первого очистительного раствора, а второй компонент включал одну дозу второго очистительного раствора.

Набор данного изобретения может применяться при способе очищения толстой кишки, включающем:

- прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки, как здесь описано;
- прием пациентом эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, как здесь описано.

Изобретение дополнительно предлагает способ очищения толстой кишки, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки, как здесь описано;
- прием пациентом эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, как здесь описано.

Способ обычно предусматривает временной интервал между приемом первого раствора и приемом внутрь второго раствора. Обычно временной

интервал составляет по крайней мере 4 часа, например, 6 часов или более, например, 8 часов или более. В типичных случаях временной интервал составляет менее 15 часов. Временной интервал между началом приема первого очистительного раствора и началом приема второго очистительного раствора может быть, например, временем между вечером и следующим утром и составлять, например, 12 - 16 часов, например, 14 часов. Например, пациент может спать (например, ночью) между приемом первого и приемом второго раствора для очищения.

В четвертом аспекте, изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где второй очистительный раствор является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый очистительный раствор является или практически не содержащим аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация во втором очистительном растворе.

Например, изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного

раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где второй очистительный раствор является гипerosмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый очистительный раствор или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация во втором очистительном растворе.

Количество раствора, которое является "эффективным количеством", может быть различным для первого и второго раствора.

Способ обеспечивает удовлетворительное очищение толстой кишки, не ведет к ненужному расходу компонентов аскорбиновой кислоты в первом очистительном растворе. Кроме того, способ, предлагаемый в изобретении, обеспечивает удовлетворительное очищение толстой кишки при приеме внутрь меньшего общего объема растворов, чем для предшествующих способов. Первый очистительный раствор предпочтительно является суспендирующим средством для кишечника. Второй очистительный раствор - средство усиления моторики кишечника.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

- первый раствор для очищения толстой кишки; и
- второй раствор для очищения толстой кишки,

где второй раствор для очищения толстой кишки является

гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый раствор для очищения толстой кишки или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь, в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона в первом растворе для очищения толстой кишки, чем его концентрация во втором растворе для очищения толстой кишки.

В некоторых вариантах способа, в четвертом аспекте изобретения, стул, следующий непосредственно после приема первого раствора, может быть менее обильным, чем после приема второго раствора. Учитывая, что пациент обычно испытывает желание спать между приемом первого очистительного раствора и приемом второго очистительного раствора, полезным свойством в некоторых ситуациях оказывается то, что первый очистительный раствор вызывает несколько менее обильный стул, чем второй очистительный раствор.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

a) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой); и

b) второй компонент, являющийся композицией для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой),

и необязательно инструкции по применению, которые определяют

объем, в котором каждый компонент должен составлять смесь с чистой жидкостью (например, водой),

где второй раствор для очищения толстой кишки, когда он приготовлен в указанном в инструкциях объеме вместе с чистой жидкостью (например, водой), является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый раствор для очищения толстой кишки или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит, когда приготовлен в объеме, указанном в инструкциях, вместе с чистой жидкостью (например, водой), аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона в первом растворе для очищения толстой кишки, чем во втором растворе для очищения толстой кишки.

В одном варианте изобретения предлагается способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где первый очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является гиперосмотическим; и где второй очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является более гиперосмотическим, чем первый очистительный раствор.

Например, изобретение предлагает способ очищения толстой кишки

пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где первый очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является гиперосмотическим; и где второй очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является более гиперосмотическим, чем первый очистительный раствор.

Осмотическое давление может измеряться различными способами. Обычно используются способы, основанные на изменении понижения температуры замерзания или на основе изменения давления пара. Например, может применяться Модель 3250 осмометра фирмы Advanced Instruments, Inc. (на основе измерения понижающейся температуры замерзания). Могут также применяться приборы, основанные на измерении давления пара, например, прибор Vapro 5600 фирмы ELITech Group. Значения осмотического давления, приводимые здесь, предпочтительно измерялись с использованием осмометров, измеряющих понижающуюся температуру замерзания, например, с помощью осмометра Модель 3250 фирмы Advanced Instruments, Inc. при стандартном процессе измерений.

Количество раствора, которое является "эффективным количеством", может быть различным для первого и второго раствора.

Способ, предлагаемый в изобретении, обеспечивает удовлетворительное очищение толстой кишки при приеме меньшего общего

объема растворов, чем при предшествующих способах (предшествующем уровне техники). Уменьшение объема принимаемых растворов способствует лучшему соблюдению пациентом режима подготовки.

Например, второй очистительный раствор может содержать аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси. В растворе аскорбиновая кислота и ее соли обеспечивают аскорбат-анион. В зависимости от pH раствора, аскорбат-анион может присоединять протон и, таким образом, существовать как свободная аскорбиновая кислота. При значениях pH растворов, которые обычно назначаются пациенту, лишь очень незначительная часть аскорбата присоединяет протон. Здесь при вычислениях концентрации аскорбат-аниона концентрация аскорбат-аниона понимается как полная концентрация всех присутствующих аскорбат-анионов, включая те, которые присоединили протон. Аскорбиновая кислота или ее соли вносят вклад в осмотичность, наряду с другими растворенными веществами. В одном варианте первый очистительный раствор не содержит аскорбиновую кислоту или ее соль. Альтернативно, первый раствор может содержать аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси. Обычно, если первый раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси, он содержит их в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем во втором очистительном растворе.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

- первый раствор для очищения толстой кишки; и
- второй раствор для очищения толстой кишки,

где первый раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является гиперосмотическим; и где второй раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и является более гиперосмотическим, чем первый раствор.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

a) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой); и

b) второй компонент, являющийся композицией для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой),

и инструкции по применению, определяющие объем, в котором каждый компонент должен составлять смесь с чистой жидкостью (например, водой),

где первый очистительный раствор содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и, когда приготовлен в объеме, указанном в инструкциях, вместе с чистой жидкостью (например, водой), является гиперосмотическим, и где второй раствор для очищения толстой кишки содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ) и, когда приготовлен в объеме, указанном в инструкциях, вместе с чистой жидкостью (например, водой), является более гиперосмотическим, чем первый раствор для очищения толстой кишки.

Например, компоненты a) и b) могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в виде концентратов или суспензий. Компоненты a) и b) могут быть в одинаковой физической форме или различных формах. Компоненты, входящие в состав a) и b), могут быть в одинаковой физической форме или различных формах.

Например, одно или оба вещества из компонентов а) и б) могут представлять собой сухие порошки.

В одном варианте изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор различны, и где первый очистительный раствор содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь; и второй очистительный раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси.

Количество раствора, являющееся "эффективным количеством", может быть различным для первого и второго раствора.

Первый очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль (ПЭГ). Когда он приготовлен с водой, в объеме, соответствующем указанному в инструкциях, он, предпочтительно, является гиперосмотическим. Второй очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль (ПЭГ). Когда он приготовлен с водой, в объеме, соответствующем указанному в инструкциях, он может быть гиперосмотическим, предпочтительно - более гиперосмотическим, чем первый очистительный раствор.

Обычно, если первый раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси, он содержит их в

количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация, во втором очистительном растворе. В одном варианте первый очистительный раствор не содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси. Обычно, если второй раствор содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь, он содержит их в количестве, дающем меньшую концентрацию сульфат-аниона, чем его концентрация в первом очистительном растворе. В одном варианте второй очистительный раствор не содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь.

Например, изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор различны и где первый очистительный раствор содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь; и второй очистительный раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси.

Количество раствора, которое является "эффективным количеством", может быть различным для первого и второго раствора.

Способ, предлагаемый в изобретении, обеспечивает удовлетворительное очищение толстой кишки при приеме меньшего общего

объема растворов, чем при предшествующих способах (предшествующем уровне техники). Уменьшение объема принимаемых растворов способствует лучшему соблюдению пациентом режима подготовки (употребления раствора).

Например, второй очистительный раствор может содержать аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси. В растворе аскорбиновая кислота и ее соли обеспечивают аскорбат-анион. Аскорбиновая кислота или ее соли вносят вклад в осмотичность, наряду с другими растворенными веществами. В одном варианте первый очистительный раствор не содержит аскорбиновую кислоту или ее соль. Альтернативно, первый раствор может содержать аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси. Обычно, если первый раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси, он содержит их в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем во втором растворе.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

- первый раствор для очищения толстой кишки; и
- второй раствор для очищения толстой кишки,

где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор различны и где первый очистительный раствор содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смеси; и второй очистительный раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси.

Первый очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль

(ПЭГ). Когда он приготовлен с водой, в объеме, соответствующем указанному в инструкциях, он, предпочтительно, является гиперосмотическим. Второй очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль (ПЭГ). Когда он приготовлен с водой, в объеме, соответствующем указанному в инструкциях, он может быть гиперосмотическим, предпочтительно - более гиперосмотическим, чем первый очистительный раствор.

Изобретение также предлагает набор, включающий:

а) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой); и

б) второй компонент, являющийся композицией для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой),

и инструкции по применению, определяющие объем, в котором каждый компонент должен составлять смесь с чистой жидкостью (например, водой),

где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор различны, и где первый очистительный раствор содержит сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смеси; и второй очистительный раствор содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси.

Например, компоненты а) и б) могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в виде концентратов или суспензий. Компоненты а) и б) могут быть в одинаковой физической форме или различных формах. Компоненты, входящие в состав

а) и b), могут быть в одинаковой физической форме или в различных формах. Например, один или оба из компонентов а) и b) могут представлять собой сухие порошки.

В дополнительном варианте изобретение предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор различны и, в совокупности, включает следующие компоненты:

а) от 80 до 250 г полиэтиленгликоля;

б) от 10 до 150 г аскорбиновой кислоты, одну или более солей аскорбиновой кислоты или смеси аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты ("аскорбатного компонента");

с) от 1 до 15 г сульфата щелочного или щелочноземельного металла или смеси сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов ("сульфатного компонента");

д) от 1 до 15 г электролитов;

е) необязательно один или более подсластителей, и

ф) необязательно одну или более вкусовых добавок,

где сульфатный компонент находится в первом очистительном растворе, а аскорбатный компонент - во втором очистительном растворе.

Количество раствора, которое является "эффективным количеством",

может быть различным для первого и второго раствора.

Изобретение дополнительно предлагает набор, включающий две или более композиции, предназначенных для смешивания их по отдельности с чистой жидкостью (например, водой), где композиции в совокупности включают следующие компоненты:

a) от 80 до 250 г полиэтиленгликоля;

b) от 10 до 150 г аскорбиновой кислоты, одной или более солей аскорбиновой кислоты или смеси аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты ("аскорбатного компонента");

c) от 1 до 15 г сульфата щелочного или щелочноземельного металла или смеси сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов ("сульфатного компонента");

d) от 1 до 15 г электролитов;

e) необязательно один или более подсластителей;

f) необязательно одну или более вкусовых добавок,

где компоненты распределены так, что сульфатный компонент находится в первой сухой композиции, а аскорбатный компонент - во второй сухой композиции.

Например, компоненты из двух или более композиций могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в виде концентратов или суспензий. Две или более композиции могут быть в одинаковой физической форме или в различных формах. Компоненты, входящие в состав каждой из двух или более композиций, могут быть в одинаковой физической форме или в различных формах. Например,

одна или обе композиции могут представлять собой сухой порошок. Чистая жидкость может быть той же самой или другой для двух или более композиций.

Изобретение дополнительно предлагает набор, включающий два или более растворов, где растворы в совокупности включают следующие компоненты:

a) от 80 до 250 г полиэтиленгликоля;

b) от 10 до 150 г аскорбиновой кислоты, одной или более солей аскорбиновой кислоты или смеси аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты ("аскорбатного компонента");

c) от 1 до 15 г сульфата щелочного или щелочноземельного металла или смеси сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов ("сульфатного компонента");

d) от 1 до 15 г электролитов;

e) необязательно один или более подсластителей;

f) необязательно одну или более вкусовых добавок,

где компоненты распределены так, что сульфатный компонент находится в первом растворе, а аскорбатный компонент - во втором растворе.

Например, каждая из двух композиций (или растворов), первая и вторая, может содержать некоторые электролиты компонента d). Например, каждая из двух композиций (или растворов), первая и вторая, может содержать часть полиэтиленгликоля компонента a). Альтернативно, полиэтиленгликоль компонента a) может содержаться только в первой композиции (или растворе). Например, каждая из двух композиций (или

растворов), первая и вторая, может содержать часть подсластителя компонента е). Например, каждая из двух композиций (или растворов), первая и вторая, может содержать часть вкусовой добавки компонента f). Первая композиция (или раствор) может содержать большее количество компонентов е) или f), чем вторая композиция (или раствор).

В альтернативном варианте предлагается способ, раствор или набор, где первый очистительный раствор и второй очистительный раствор имеют различные составы и в совокупности, включают компоненты:

a) от 80 до 250 г полиэтиленгликоля;

b) от 10 до 150 г аскорбиновой кислоты, одну или более солей аскорбиновой кислоты или смеси аскорбиновой кислоты с одной или более солями аскорбиновой кислоты ("аскорбатного компонента");

c) от 1 до 15 г сульфата щелочного или щелочноземельного металла или смеси сульфатов щелочных или щелочноземельных металлов ("сульфатного компонента");

d) от 1 до 15 г электролитов;

e) необязательно один или более подсластителей, и

f) необязательно одну или более вкусовых добавок;

где пара растворов не является сочетанием, в котором:

первый раствор содержит 100 г ПЭГ 3350, 3 г Na_2SO_4 , 1,4 г NaCl и 0,3 г KCl ; или первый раствор содержит 100 г ПЭГ 3350, 6 г Na_2SO_4 , 1,6 г NaCl и 0,7 г KCl ; или первый раствор содержит 100 г ПЭГ 3350, 9 г Na_2SO_4 , 2,0 г NaCl и 1,0 г KCl ; и

второй раствор содержит 40 г ПЭГ 3350, 3,5 г NaCl , 2,2 г KCl и 56,6 г

аскорбата натрия; или второй раствор содержит 20 г ПЭГ 3350, 2,7 г NaCl, 1,3 г KCl, 33,9 г аскорбата натрия и 20,1 г аскорбиновой кислоты; или второй раствор содержит 40 г ПЭГ 3350, 2,8 г NaCl, 3,1 г KCl, 33,9 г аскорбата натрия и 20,1 г аскорбиновой кислоты; или второй раствор содержит 40 г ПЭГ 3350, 6 г Na₂SO₄, 2,8 г NaCl, 2,0 г KCl и 33,9 г аскорбата натрия; или второй раствор содержит 40 г ПЭГ 3350, 3,1 г NaCl, 1,3 г KCl, 33,9 г аскорбата натрия и 21,4 г аскорбата магния.

Суммарный объем первого и второго очистительных растворов предпочтительно составляет меньше, чем 2 литра. Предпочтительно, чтобы он составлял 1750 мл или меньше, например, 1500 мл или меньше, например, 1250 мл или меньше. Для большинства взрослых пациентов используется суммарный объем, больший, чем 500 мл, например, больший, чем 750 мл. Например, используется суммарный объем от 500 мл до 1750 мл, например, от 750 мл до 1500 мл, например, от 1000 мл до 1500 мл, например, 1250 мл. Например, первый очистительный раствор может приниматься в объеме 750 мл, и второй очистительный раствор может приниматься в объеме 500 мл.

В одном варианте пациент может дополнительно принимать какую-либо чистую жидкость после приема внутрь первого очистительного раствора, но перед приемом второго очистительного раствора и/или после приема внутрь второго очистительного раствора. В одном варианте суммарный объем дополнительно принимаемой чистой жидкости находится в диапазоне 1000 мл до 2500 мл, например, 1750 мл.

Чистая жидкость, принимаемая дополнительно или используемая как

чистая жидкость при приготовлении раствора, может быть любой жидкостью, которая позволяет проводить исследование выделений толстой кишки. Чистая жидкость не должна также препятствовать исследованию толстой кишки при колоноскопии. Обычно чистая жидкость - напиток на основе воды, включающий, например, воду, лимонад, напитки типа колы, тонизирующие напитки, прозрачные фруктовые соки и даже содержащие этиловый спирт напитки, например, пиво. Желательно, чтобы чистая жидкость не содержала заметного количества клетчатки, так как последняя препятствует очищению толстой кишки, соответствующему данному изобретению. Соответственно, фруктовые соки, например, апельсиновый сок, сок киви и соки с мякотью должны быть профильтрованы перед использованием. Чистые растительные тонизирующие средства, например, тонизирующие средства на основе лайма, обычно допустимы. Ввиду желательности исключения напитков, содержащих глюкозу, которая увеличивает риск образования взрывоопасных концентраций водорода или метана в кишечнике, особенно подходящими являются "диетические" напитки, не содержащие или содержащие мало сахара, например, напитки для диабетиков, диетические напитки типа Соке (Кока-Кола), диетические лимонады, диетические газированные напитки и диетические тонизирующие напитки.

Временной интервал для способа, предлагаемого в изобретении, обычно составляет, по крайней мере 4 часа, например, 6 часов или больше, например, 8 часов или больше. Обычно временной интервал составляет менее 15 часов. Временной интервал между началом приема первого очистительного раствора и началом приема второго очистительного раствора

может представлять собой, например, время между вечером и следующим утром, например, от 12 до 16 часов, например, 14 часов. Например, пациент может спать (например, ночью) между приемом первого и второго растворов для очищения. Время между окончанием приема первого раствора и началом приема второго раствора - несколько меньшее и зависит от времени, в течение которого пациент закончит прием первого раствора. Обычно первый раствор принимается в течение времени, не превосходящего двух часов, например, в течение часа. Таким образом, время между окончанием приема первого раствора и началом приема второго раствора составляет, например, от 11 до 15 часов, например, 13 часов.

В течение временного интервала между приемом первого очистительного раствора и второго очистительного раствора пациент может дополнительно принимать стимулирующее перистальтику средство (прокинетики). Стимулирующее перистальтику средство может способствовать хорошему очищению. Примеры таких средств включают контактные слабительные средства, например, бисакодил, касторовое масло и препараты сенны. Примеры стимулирующих перистальтику средств также включают дополнительные осмотические средства, например, соли магния, например, лимоннокислый магний. Если прием стимулирующего перистальтику средства включен в режим подготовки, то временной интервал может быть уменьшен. Например, он может составлять от 1 до 15 часов, - например, от 1 до 12 часов, например, от 2 до 10 часов.

В течение временного интервала между приемом первого очистительного раствора и приемом второго очистительного раствора

вероятно, что у пациента будет стул. Преимуществом является то, что пациент ждет возникновения позывов на стул перед приемом второго очистительного раствора.

Второй очистительный раствор и необязательно первый очистительный раствор содержат аскорбиновую кислоту, одну или более их солей или их смесь. Для удобства, они будут называться здесь "аскорбатным компонентом".

Подходящие соли аскорбиновой кислоты включают соли щелочных и щелочноземельных металлов. Например, предпочтительные соли аскорбиновой кислоты включают аскорбат натрия и аскорбат магния. В одном варианте присутствует только одно из двух веществ - аскорбата натрия и аскорбата магния.

В одном варианте аскорбатный компонент включает как аскорбиновую кислоту, так и одну или более солей аскорбиновой кислоты. Например, аскорбатный компонент может включать аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия. Например, аскорбатный компонент может включать аскорбиновую кислоту и аскорбат магния.

В одном варианте используется смесь солей аскорбиновой кислоты. Например, могут присутствовать как аскорбат натрия, так и аскорбат магния. Они могут присутствовать вместе с аскорбиновой кислотой или без аскорбиновой кислоты.

Второй очистительный раствор содержит более высокую концентрацию аскорбат-аниона чем, первый очистительный раствор. Например, второй очистительный раствор содержит вдвое большую концентрацию

аскорбат-аниона, чем первый очистительный раствор или еще более высокую концентрацию. Например, второй раствор может содержать в три раза или больше, в четыре раза или больше и в пять раз или больше аскорбат-аниона, чем первый очистительный раствор. Например, второй очистительный раствор может содержать концентрацию аскорбат-аниона, по крайней мере на 50 ммоль/л более высокую, чем его концентрация в первом очистительном растворе. Иначе говоря, второй раствор имеет концентрацию аскорбат-аниона, по крайней мере на 50 ммоль/л более высокую, чем в первом растворе. Например, второй раствор может содержать концентрацию аскорбат-аниона, по крайней мере на 100 ммоль/л более высокую - например, по крайней мере 200 ммоль/л, по крайней мере 300 ммоль/л.

Например, первый очистительный раствор может практически не содержать аскорбатный компонент.

Например, второй очистительный раствор может содержать:

- 56,6 г аскорбата натрия или
- 33,9 г аскорбата натрия и 20,1 г аскорбиновой кислоты, или
- 33,9 г аскорбата натрия, или
- 33,9 г аскорбата натрия и 21,4 г аскорбата магния.

Второй очистительный раствор может дополнительно включать полиэтиленгликоль. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) может, например, иметь среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, - например, от 3000 до 4000 Да. Например, ПЭГ может представлять собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000, как они определяются в национальных фармакопеях. Дополнительные примеры подходящих ПЭГ, признанных в некоторых национальных

фармакопеях, включают Макроголы (Macrogols), например, Макрогол 4000.

Например, второй очистительный раствор может содержать 20 г, или 40 г ПЭГ 3350. Например, объем второго очистительного раствора может составлять 500 мл.

Первый очистительный раствор может содержать полиэтиленгликоль и/или сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) в первом очистительном растворе может быть таким и присутствовать в таком количестве, как описано непосредственно выше для второго очистительного раствора. ПЭГ в первом очистительном растворе может отличаться от ПЭГ во втором очистительном растворе. Например, один ПЭГ может представлять собой ПЭГ 3350, а другой ПЭГ - ПЭГ 4000. Например, первый очистительный раствор может содержать 100 г ПЭГ 3350. Например, первый очистительный раствор может иметь объем 750 мл.

Первый очистительный раствор предпочтительно включает сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь. Сульфат щелочного или щелочноземельного металла может, например, выбираться из сульфата натрия, сульфата калия и сульфата магния. Раствор может содержать более чем одну из следующих солей: сульфат натрия, сульфат калия и сульфат магния, например, все три. Предпочтительно, чтобы сульфат щелочного металла, сульфат щелочноземельного металла или их смесь представляли собой или включали сульфат натрия. Предпочтительно, чтобы сульфат щелочного или щелочноземельного металла (например, сульфат натрия) был безводным.

Например, первый очистительный раствор может иметь в объеме 750 мл и включать 3 г, 6 г или 9 г сульфата натрия.

Первый и/или второй очистительный раствор может дополнительно включать:

- а) один или более электролитов;
- б) одну или более вкусовых добавок;
- с) один или более подсластителей.

Электролиты включают соли натрия, калия, кальция и магния, в частности, натрия и калия; и соли: хлориды, йодиды, бикарбонаты и карбонаты, в частности, хлориды. Предпочтительные электролиты - хлористый натрий и хлористый калий. В одном варианте первый и/или второй раствор практически не содержит бикарбонат натрия.

Например, первый очистительный раствор может иметь объем 750 мл и включать 1,4 г хлористого натрия и 0,3 г хлористого калия; или 1,6 г хлористого натрия и 0,7 г хлористого калия; или 2,0 г хлористого натрия и 1,0 г хлористого калия.

Например, второй очистительный раствор может иметь объем 500 мл и включать 3,5 г хлористого натрия и 2,2 г хлористого калия; или 2,7 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия; или 2,8 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия; или 2,8 г хлористого натрия и 2,0 г хлористого калия; или 3,1 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия. Например, второй очистительный раствор может практически не содержать бикарбонат натрия.

В растворах, предлагаемых в изобретении, описанном здесь, указанные количества отдельных растворенных компонентов не включают никакие

растворенные вещества, которые могут присутствовать в воде, используемой для приготовления растворов; например, в местностях, где преобладает жесткая вода, в ней могут присутствовать значительные количества Ca^{2+} и Mg^{2+} , карбонаты, бикарбонаты или сульфаты, растворенные в водопроводной воде.

Первый и/или второй очистительный раствор предпочтительно включает вкусовую добавку. Вкусовая добавка для использования в композициях данного изобретения предпочтительно должна маскировать вкус солей, быть относительно сладкой, но не чрезмерно, и быть устойчивой в композициях. Вкусовая добавка делает растворы более приятными и, таким образом, способствует соблюдению пациентом режима подготовки. Предпочтительные вкусовые добавки включают "лимон", например, Ungerer Lemon (поставляемый, Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP), "землянику", например, Ungerer Strawberry, "грейпфрут", например, вкусовую добавку Ungerer Grapefruit, "черную смородину", например, Ungerer Blackcurrant, "ананас", например, IFF Pineapple, порошкообразную вкусовую добавку фирмы International Flavours and Fragrances (IFF), и "ваниль/лимон" и "лайм", например, Vanilla фирмы IFF и Lemon and Lime Flav-o-lok фирмы Givaudin Roure. Эти и другие подходящие вкусовые добавки поставляются фирмами International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) и Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Более предпочтительны вкусовые добавки "лимон", "киви", "земляника" и "грейпфрут". Наиболее предпочтительны "лимон" и

"апельсин".

Первый и/или второй очистительный раствор предпочтительно включает подсластитель. Подсластители на основе сахара, в общем, не удовлетворительны в составе растворов для очищения толстой кишки, так как поступающие в толстую кишку неабсорбированные сахара являются субстратом для развития бактерий. Такие сахара могут быть при метаболизме бактерий образовывать взрывоопасные газы, такие как водород и метана. Присутствие взрывоопасных газов в толстой кишке может представлять значительную опасность, когда при колоноскопии или других процедурах должен применяться электрический аппарат. Предпочтительные подсластители включают аспартам, ацесульфам калия (ацесульфам), сукралозу или сахарин и/или их сочетания. Например, композиции, предлагаемые в изобретении, могут включать одно или оба вещества из аспартама и ацесульфама калия (ацесульфам). Например, композиции, предлагаемые в изобретении, могут включать одно или оба вещества из сукралозы и ацесульфама калия (ацесульфам). Альтернативно, композиции, предлагаемые в изобретении, могут практически не содержать добавленных подсластителей, например, чтобы уменьшить число различных компонентов в композициях. Лимонная кислота также может присутствовать как усилитель вкуса.

Как сказано выше, в различных вариантах четвертого аспекта изобретения, первый или второй раствор может содержать электролиты. В альтернативном варианте некоторые или все электролиты можно предоставлять в виде таблеток или капсул для приема внутрь вместе с

соответствующим раствором. Таблетка или капсула может содержать подсластитель или вкусовую добавку.

Первый очистительный раствор может, например, иметь измеренное осмотическое давление в диапазоне от 200 до 1500 мОсм/кг. В предпочтительном варианте он представляет собой гиперосмотический раствор (то есть, имеет осмотическое давление, более высокое, чем осмотическое давление крови). Раствор может, например, иметь измеренное осмотическое давление в диапазоне от 320 до 1500 мОсм/кг. Например, измеренное осмотическое давление первого очистительного раствора может находиться в диапазоне от 330 до 1200 мОсм/кг, например, от 340 до 1000 мОсм/кг, например, от 350 до 800 мОсм/кг, например, от 350 до 700 мОсм/кг.

Второй очистительный раствор является гиперосмотическим, то есть имеет осмотическое давление более высокое, чем осмотическое давление крови. Раствор может, например, иметь измеренное осмотическое давление в диапазоне от 500 до 2000 мОсм/кг. Например, осмотическое давление может находиться в диапазоне от 700 до 1800 мОсм/кг, например, от 800 до 1700 мОсм/кг, например, от 900 до 1600 мОсм/кг, например, от 900 до 1300 мОсм/кг, например, от 1000 до 1300 мОсм/кг.

В одном варианте второй очистительный раствор является более гиперосмотическим, чем первый очистительный раствор. Например, отношение между осмотическим давлением второго очистительного раствора и осмотическим давлением первого очистительного раствора может составлять от 6:1 до 1,3:1. Например, указанное отношение может составлять от 5:1 до 1,3:1, например, от 3,5:1 до 1,5:1, например, от 2,5:1 до 1,6:1.

Осмотическое давление может измеряться различными способами. Обычно используются способы, основанные на изменении понижения температуры замерзания или на изменении давления пара. Например, может применяться Модель 3250 осмометра фирмы Advanced Instruments, Inc. (на основе измерения понижающейся температуры замерзания). Могут также применяться приборы, основанные на измерении давления пара, например, прибор Vapro 5600 фирмы ELITech Group. Значения осмотического давления, приводимые здесь, предпочтительно измерялись с использованием осмометров, измеряющих понижающуюся температуру замерзания, например, с помощью осмометра Модель 3250 фирмы Advanced Instruments, Inc. при стандартном процессе измерений.

Вообще говоря, не является необходимым, чтобы растворы включали стабилизаторы или антиоксиданты. Однако, если требуется, могут применяться антиоксиданты или стабилизаторов в малой концентрации.

Способ, предлагаемый в изобретении, может использоваться для очищения толстой кишки перед выполнением диагностики, терапевтической или хирургической процедуры на толстой кишке, прямой кишке, или заднем проходе, или на другой области в брюшной полости пациента. Наиболее предпочтительным для данного изобретения пациентом является человек. Диагностическая или хирургическая процедура может, например, представлять собой колоноскопию, исследование с помощью бариевой клизмы, ректороманоскопию (например, гибкую ректороманоскопию/сигмоскопию) или хирургическую операцию на толстой кишке. Способ, предлагаемый в изобретении, может быть способом

очищения толстой кишки перед хирургической или диагностической процедурой, включающий прием первого раствора и затем, после некоторого промежутка времени, прием второго раствора перед процедурой.

Растворы, композиции и наборы, описанные здесь, также находят применение при лечении запора и калового завала. Изобретение, таким образом, предлагает растворы, композиции и наборы, здесь описанные, которые могут применяться при лечении запора или чрезмерной задержке стула. Изобретение также предлагает способы лечения запора или чрезмерной задержки стула, как здесь описано.

Изобретение дополнительно предлагает набор, включающий:

- первый раствор для очищения толстой кишки; и
- второй раствор для очищения толстой кишки,

где второй раствор для очищения толстой кишки является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый раствор для очищения толстой кишки или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона в первом растворе для очищения толстой кишки, чем его концентрация во втором растворе для очищения толстой кишки.

Набор может дополнительно включать инструкции по применению. Применение может быть таким, как описано выше для способов данного изобретения.

В наборе, предлагаемом в изобретении, компоненты первого и второго растворов таковы, как описано выше для способов данного изобретения.

Изобретение дополнительно предлагает первый раствор и второй раствор для применения в способе очищения толстой кишки пациента, способе, включающем:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где второй очистительный раствор является гипертоническим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый очистительный раствор или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация во втором очистительном растворе.

Изобретение дополнительно предлагает раствор, который является гипертоническим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси для применения в способе очищения толстой кишки пациента включающем:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где второй очистительный раствор является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый очистительный раствор или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация во втором очистительном растворе.

Растворы, применяемые в способе очищения толстой кишки, в соответствии с изобретением, описаны выше относительно способов данного изобретения.

В одном варианте изобретение предлагает набор, включающий:

а) первый компонент, являющийся композицией для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой); и

б) второй компонент, являющийся композицией для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки смешиванием с чистой жидкостью (например, водой),

и инструкции по применению, которые определяют объем, в котором каждый компонент должен составлять смесь с чистой жидкостью (например, водой),

где второй раствор для очищения толстой кишки, когда он приготовлен в указанном в инструкциях объеме вместе с чистой жидкостью (например, водой), является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси; и где первый раствор

для очищения толстой кишки или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, или же содержит, когда приготовлен в объеме, указанном в инструкциях, вместе с чистой жидкостью (например, водой), аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона в первом растворе для очищения толстой кишки, чем во втором растворе для очищения толстой кишки.

Компоненты композиции для приготовления первого очистительного раствора смешиванием с водой описаны выше, например, для первого раствора - в описании способов данного изобретения. Компоненты композиции для приготовления второго очистительного раствора смешиванием с водой, описаны выше, например, для второго раствора - в описании способов данного изобретения.

Например, компоненты а) и б) могут быть в виде сухого порошка, гранул или в другой сухой форме. Они, альтернативно, могут быть в виде концентратов или суспензий. Компоненты а) и б) могут предоставляться в одинаковой физической форме или в различных формах. Компоненты, входящие в состав а) и б), могут быть в одинаковой физической форме или в различных формах. Например, одно или оба вещества из компонентов а) и б) могут быть сухими порошками.

В одном варианте набор данного изобретения включает инструкции, в которых указываемый объем воды для каждого раствора является меньшим, чем один литр. Например, в совокупности объем первого и второго очистительных растворов предпочтительно является меньшим, чем 2 литра.

Предпочтительно, чтобы он составлял 1750 мл или меньше, например, 1500 мл или меньше, например, 1250 мл или меньше. Для большинства взрослых пациентов используется суммарный объем растворов больший, чем 500 мл, например, больший, чем 750 мл. Например, используется суммарный объем от 500 мл до 1750 мл, например, от 750 мл до 1500 мл, например, от 1000 мл до 1500 мл, например, 1250 мл. Например, для первого очистительного раствора может быть указан объем 750 мл, а для второго очистительного раствора объем 500 мл.

Инструкции могут указывать, что очистительный раствор должен использоваться сразу после приготовления. Они могут указывать, что очистительный раствор может быть приготовлен и затем сохранен в холодильнике перед его использованием несколько позднее.

Обычно инструкции определяют, что первый и второй растворы должны приниматься внутрь последовательно, с некоторым временным интервалом между ними. В одном варианте инструкции определяют, что первый очистительный раствор принимается первым, и затем, после некоторого промежутка времени (например, между вечером и следующим утром), следует прием второго очистительного раствора. Предпочтительные временные интервалы описаны выше относительно способов данного изобретения.

Для пациента удобно, чтобы набор данного изобретения предоставлялся в некоторой упаковке, например, в коробке. В наборе, предлагаемом в изобретении, первые и/или вторые компоненты могут содержаться в одной или нескольких упаковках. В частности, второй

компонент может содержаться более чем в одной упаковке. Например, если второй компонент включает как аскорбиновую кислоту, так и ПЭГ, то аскорбиновая кислота и ПЭГ могут содержаться в отдельных упаковках. Другие составные части второго компонента (например, одно или более из следующих веществ: хлористого натрия, хлористого калия и сульфата натрия) могут находиться в любой из отдельных упаковок. Например, они могут быть в упаковке, содержащей ПЭГ.

Если компонент вкусовой добавки и/или компонент подсластителя присутствует в первом или втором растворе, то в наборе, предлагаемом в изобретении, вкусовая добавка и/или подсластитель для соответствующего раствора могут быть помещены в упаковку, отдельную от упаковок для других составных частей этого раствора. Альтернативно, вкусовая добавка и/или подсластитель могут находиться в том же контейнере, что и одна или более других компонент. Например, любая вкусовая добавка или подсластитель могут содержаться в том же контейнере, что и ПЭГ.

Примеры подходящих контейнеров включают тубы, мешочки и саше. Предпочтительный контейнер представляет собой саше.

В одном варианте набор включает:

а) первое саше, включающее первую композицию для приготовления первого очистительного раствора;

б) второе саше;

с) третье саше;

и инструкции по применению,

где второе и третье саше в совокупности образуют композицию для

приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, и

где первый и второй очистительные растворы такие, как описано выше.

Например, в наборе, предлагаемом в изобретении, как сказано непосредственно выше:

а) первое саше включает полиэтиленгликоль и/или сульфат натрия, и необязательно вкусовую добавку и/или необязательно подсластитель;

б) второе саше включает полиэтиленгликоль, и необязательно дополнительные компоненты, включающие одно или более веществ из следующих: сульфаты щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси, электролиты, одну или более солей аскорбиновой кислоты, вкусовые добавки и подсластители; и

с) третье саше включает аскорбиновую кислоту и необязательно одну или более солей аскорбиновой кислоты.

Набор может содержать средства для одного применения, например, одного очищения, или для нескольких применений. Применение обычно включает одну дозу первого очистительного раствора и одну дозу второго очистительного раствора. В наборе, предлагаемом в изобретении, предпочтительно, чтобы первый компонент включал одну дозу первого очистительного раствора и чтобы второй компонент включал одну дозу второго очистительного раствора.

Например, в наборе, предлагаемом в изобретении,

а) первое саше включает 100 г ПЭГ 3350, 3 г сульфата натрия, 1,4 г хлористого натрия и 0,3 г хлористого калия; или 100 г ПЭГ 3350, 6 г сульфата натрия, 1,6 г хлористого натрия и 0,7 г хлористого калия; или 100 г ПЭГ 3350,

9 г сульфата натрия, 2,0 г хлористого натрия и 1,0 г хлористого калия; и необязательно вкусовую добавку и/или необязательно подсластитель;

b) второе саше включает (i) 40 г, ПЭГ 3350, 3,5 г хлористого натрия и 2,2 г хлористого калия; или (ii) 20 г ПЭГ 3350, 2,7 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия; или (iii) 40 г ПЭГ 3350, 2,8 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия; или (iv) 40 г ПЭГ 3350, 2,8 г хлористого натрия и 2,0 г хлористого калия; или (v) 40 г ПЭГ 3350, 3,1 г хлористого натрия и 1,3 г хлористого калия; и необязательно вкусовую добавку и/или необязательно подсластитель; и

c) третье саше включает для применения совместно с соответственно пронумерованным вторым саше (i) 56,6 г аскорбата натрия; или (ii) и (iii) 33,9 г аскорбата натрия и 20,1 г аскорбиновой кислоты; или (iv) 33,9 г аскорбата натрия; или (v) 33,9 г аскорбата натрия и 21,4 г аскорбата магния.

В таких наборах содержимое саше может состоять фактически из указанных компонентов.

Как сказано выше, некоторые или все электролиты можно обеспечить в виде таблеток или капсул для приема совместно с соответствующим раствором. Соответственно, в наборе, как он описан непосредственно выше, некоторые или все из следующих компонентов: хлористый натрий и хлористый калий в первом или втором саше, могут, все вместе, предоставляться в виде таблеток или капсул.

В одном варианте набор может быть назначен для применения пациентом совместно с рядом вкусовых добавок (каждая необязательно с одним или более подсластителями), каждый в отдельной упаковке. Пациент

может в этом случае выбирать предпочтительную вкусовую добавку (или вкусовую добавку в сочетании с подсластителем), по своему вкусу. Пациент также имеет выбор совсем не использовать никакое из вкусовых добавок или подсластителей.

Если не указано иное, то композиция, которая описана здесь как включающая указанный набор компонентов, должна считаться включающим эти компоненты. Если о композиции говорится, что она представлена в двух или более частях, то компоненты не обязательно должны находиться в виде физической смеси. Обычно они присутствуют вместе в продукте, предоставляемом пациенту.

Подводя итоги, скажем, что изобретение предлагает раствор для очищения толстой кишки, включающий (или состоящий главным образом из):

a) от 300 до 2000 ммоль/л аскорбат-аниона (полученного из аскорбиновой кислоты, из одной или более соли аскорбиновой кислоты, выбранной из аскорбата натрия, аскорбата калия, аскорбата магния и аскорбата кальция, или их смесью); предпочтительно - от 350 до 800 ммоль;

b) от 10 до 200 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да; предпочтительно от 20 до 100 г/л

c) необязательно хлористый натрий (например, от 3 до 7 г/л) и хлористый калий (например, от 2 до 5 г/л);

d) необязательно сульфат натрия (если он присутствует, например, от 2 до 20 г/л);

e) необязательно одну или более вкусовых добавок; и

f) необязательно один или более подсластителей.

Изобретение также предлагает композицию (необязательно представленную в двух или более частях) для смешивания с водой, для приготовления раствора, предлагаемого в изобретении. Электролиты можно необязательно предоставить в виде таблеток или капсул для приема внутрь вместе с раствором.

Изобретение также предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий:

- прием пациентом эффективного количества первого очистительного раствора; и затем, после некоторого промежутка времени,

- прием пациентом эффективного количества второго очистительного раствора,

где второй очистительный раствор является гиперосмотическим и содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смеси (например, аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия, например, аскорбат натрия); и где первый очистительный раствор или практически не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей или содержит аскорбиновую кислоту, одну или более солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количестве, дающем меньшую концентрацию аскорбат-аниона, чем его концентрация во втором очистительном растворе. Второй очистительный раствор может содержать ПЭГ и электролиты (например, хлористый натрий и хлористый калий). Первый раствор может содержать ПЭГ; он может включать сульфат щелочного или щелочноземельного металла (например, сульфат натрия); он может включать электролиты (например, хлористый натрий и хлористый калий). Предлагаются также наборы, включающие первый

и второй раствор, соответствующие изобретению, и наборы, включающие композиции для приготовления первого и второго растворов.

Перечень фигур, чертежей и иных материалов

На фиг. 1 представлен график изменения средней концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови пациентов группы приема по частям водного раствора порошка MOVIPREP. Изменения концентрации продемонстрированы в интервале времени от 0 до приблизительно 120 часов после начала приема первого литра водного раствора.

На фиг. 2 представлен график изменения средней концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови пациентов группы однократного приема водного раствора порошка MOVIPREP. Изменения концентрации продемонстрированы в интервале времени от 0 до приблизительно 120 часов после начала приема первого литра водного раствора.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Экспериментальная часть

Оценка фармакокинетики и изучение материального баланса

Исследования фармакокинетики и материального баланса водного раствора порошкообразного препарата MOVIPREP, предназначенного для приема внутрь, были выполнены при пероральном приеме с применением способов приема одной дозы (однократного приема) и приема по частям на здоровых пациентах мужского пола.

Пациенты:

Пациентами были здоровые мужчины, добровольцы в возрасте от 18 до

45 лет. Пациенты дали письменное информированное согласие. Пациенты желали, были способны и компетентны выполнить процедуры и выполнить изученные ими инструкции. Пациенты не должны были удовлетворять каким-либо особым критериям отбора. Пациенты, в количестве 24 человек, были случайным образом распределены по двум группам: 12 пациентов вошли в "группу однократного приема" и 12 - в "группу приема по частям".

Исследуемые композиции

Принимаемым внутрь исследуемым препаратом был водный раствор порошка MOVIPREP для приготовления принимаемого раствора. Полная доза составляла 2 литра раствора для каждого пациента. Раствор содержал (в 1 литре):

ПЭГ 3350: 100 г

Сульфат натрия: 7,500 г

Аскорбиновая кислота: 4,700 г

Аскорбат натрия: 5,900 г

Хлористый натрий: 2,691 г

Хлористый калий: 1,015 г

Вкусовая добавка "лимон" и подсластитель

Аскорбиновая кислота в количестве 4,700 г и 5,900 г аскорбата натрия в совокупности обеспечивают эквивалент 9,944 г аскорбиновой кислоты. Доза 2 литра, таким образом, обеспечивает эквивалент 19,89 г аскорбиновой кислоты.

Режимы подготовки:

Пациенты группы однократного приема принимали раствор следующим

образом:

2 л раствора были приняты между 17:00 и 20:00 в "День -1". Первый литр был принят в пределах первого часа, вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости. Второй литр был принят в пределах двух часов, вместе, по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости.

Пациенты группы приема по частям принимала раствор следующим образом:

1 л раствора был принят между 18:00 и 19:30 в "День -1". Раствор был принят в пределах 90 минут вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости. Второй литр был принят между 07:00 и 08:30 в "День 0" (день, на который в ситуации реального лечения или исследования назначается процедура колоноскопии). Один литр раствора принимался в пределах 90 минут, вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости.

Сбор материалов для анализа с целью наблюдения фармакокинетических (ФК) параметров крови и наблюдения выведения компонента через кал и мочу:

Моча и кал собирались на протяжении всей процедуры. Общие количества выведенных компонентов при исследовании мочи были получены по измеренным концентрациям компонента в моче и фактическому объему мочи. Точно так же, общие количества выведенных компонентов при исследовании кала были получены по измеренным концентрациям компонентов в кале и фактической массе кала. Моменты времени для анализа

мочи и кала были выбраны следующими: через 0 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 12,97 ч, 18 ч, 24 ч, 25,93 ч, 36 ч, 48 ч, 60 ч, 72 ч и 120 ч после начала приема первого литра изучаемого препарата. Пробы крови брались у пациентов в выбранные конкретные моменты времени в ходе процедуры.

Оценка полученных данных:

Оценивались общие количества аскорбиновой кислоты, ПЭГ 3350, хлорида, сульфата, натрия и калия в плазме крови, кале и моче. Оценивались ФК-профили аскорбиновой кислоты, ПЭГ 3350, хлорида, сульфата, натрия и калия в плазме. Проверялось содержание ренина и альдостерона в плазме во все моменты ФК-мониторинга.

Для достижения более высокой точности анализ выводимой аскорбиновой кислоты был расширен, чтобы включить и ее метаболиты - дегидроаскорбиновую кислоту и щавелевую кислоту, выводимые с мочой и калом.

Завершение исследования:

Из 12 пациентов в группе однократного приема 4 пациента были исключены из анализа из-за нарушений протокола, поэтому оценивались данные для 8 пациентов.

Из 12 пациентов в группе приема по частям один был исключен из анализа из-за нарушения протокола, поэтому оценивались данные для 11 пациентов.

Результаты:

Общие:

Среднее суммарное количество выведенной аскорбиновой кислоты

(включая ее метаболиты - дегидроаскорбиновую кислоту и щавелевую кислоту) и ПЭГ 3350 в кале и моче оказались сопоставимыми у пациентов в обеих исследуемых группах. Данные о совокупном количестве хлорида, сульфата, натрия и калия оказались сопоставимыми у пациентов в обеих группах, насколько можно судить, учитывая, что имела место непрерывная элиминация веществ через кал и мочу (то есть, никакое плато не было достигнуто). Кроме того, ФК-параметры ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$, AUC_{last} , C_{max} , K_{el} , V_d и $t_{1/2}$), определенные для аскорбиновой кислоты, сульфата, хлорида, сульфата, натрия и калия, оказались сопоставимыми у пациентов в группе однократного приема и в группе приема по частям, - особенно значения параметра AUC_{last} (то есть, "площади под кривой", пропорциональной усредненной по времени концентрации) были почти идентичными для обеих групп.

Выведение и материальный баланс аскорбиновой кислоты:

Аскорбиновая кислота в значительном количестве выводилась через кал. Суммарное выведение аскорбиновой кислоты и ее метаболитов за период от 0 до 120 часов после начала приема первого литра изучаемого препарата показано в таблице 1 для группы однократного приема и в таблице 2 - для группы приема по частям. В последнем столбце таблиц 1 и 2 показана концентрация в плазме аскорбата (не включая метаболиты) в указанные моменты времени. Эти данные в таблицах 1 и 2 получены по диаграммам, представленным на фиг. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Группа однократного приема

Время (ч)	Моча (г)	Стул (г)	Сумма (г)	Плазма (мкг/мл)
0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	11,5
2	0,125 ± 0,0964	4,718 ± 3,5639	4,84 ± 3,643	43,0
4	0,456 ± 0,1193	11,961 ± 1,4291	12,42 ± 1,418	52,5
8	1,278 ± 0,2492	13,577 ± 1,2776	14,86 ± 1,243	38,0
12	1,472 ± 0,3116	13,587 ± 1,2882	15,06 ± 1,248	23,0
12,97	1,472 ± 0,3116	13,587 ± 1,2882	15,06 ± 1,248	20,0
18	2,202 ± 0,4252	13,909 ± 1,2864	16,11 ± 1,253	17,2
24	2,740 ± 0,5025	13,947 ± 1,2870	16,69 ± 1,210	13,2
25,93	2,814 ± 0,5112	13,952 ± 1,2859	16,77 ± 1,218	13,2
36	3,162 ± 0,6042	13,952 ± 1,2860	17,11 ± 1,209	12,8
48	3,977 ± 0,7192	13,972 ± 1,2901	17,95 ± 1,369	12,3
60	4,605 ± 0,9177	13,982 ± 1,2964	18,59 ± 1,733	12,0
72	5,104 ± 1,1514	14,018 ± 1,3020	19,12 ± 1,920	12,3
120	6,501 ± 1,9053	14,041 ± 1,3203	20,54 ± 2,723	Не измерялось
От 12,97 до 25,93	1,342 ± 0,4857	0,365 ± 0,4459	1,707 ± 0,780	Неприменимо

Таблица 2. Группа приема по частям

Время (ч)	Моча (г)	Стул (г)	Сумма (г)	Плазма (мкг/мл)
0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	10,5
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 ± 5,4604	11,195 ± 4,6225	20,32 ± 7,930	Не измерялось
От 12,97 до 25,93	2,302 ± 1,2932	6,025 ± 2,4704	8,327 ± 3,113	Неприменимо

Обсуждение:

Из 19,89 г принятых внутрь эквивалентов аскорбиновой кислоты, содержащихся в 2 литрах раствора MOVIPREP, 103,35% были обнаружены в моче и кале пациентов группы однократного приема после 120 часов наблюдения, и 103,05 % были обнаружены в моче и кале пациентов группы приема по частям после 120 часов наблюдения. Не обнаружено статистически достоверных различий между значениями общего количества выведенной аскорбиновой кислоты в двух группах.

Наблюдались, однако, различия, относящиеся к распределению во времени выведения аскорбиновой кислоты и к распределению выводимой аскорбиновой кислоты между мочой и калом. Как видно из таблиц 1 и 2, в группе приема по частям распределение общего количества 20,32 г выведенной аскорбиновой кислоты между мочой и калом характеризуется отношением 9,123 г:11,195 г, то есть, 44,9%: 55,1 % (или 1:1,23), тогда как в группе однократного приема распределение общего количества 20,54 г выведенной аскорбиновой кислоты между мочой и калом характеризуется отношением 6,501 г:14,041 г, то есть 31,6%: 68,4% (или 1:2,16).

Последний столбец каждой из таблиц 1 и 2 показывает отношение аскорбат/аскорбиновая кислота в указанные моменты времени. Измерения не включают метаболиты аскорбиновой кислоты и не принимают во внимание аскорбаты, содержащиеся в других областях организма. Однако увеличения в плазме аскорбата ясно выражено в часы, следующие после приема раствора.

Чтобы сравнить выведение аскорбиновой кислоты в течение различных

фаз протокола, были определены два временных интервала: первый временной интервал - между началом отсчета времени, то есть, началом приема первого литра изучаемого препарата, и временем "х", где "х" - самый ранний момент времени начала приема второго литра изучаемого препарата для группы приема по частям (от момента времени 0 до 12,97 часов). Второй временной интервал - от времени "х" до времени 2х (от 12,97 до 25,93 часов).

Видно, что, в течение второго временного интервала 6,025 г аскорбиновой кислоты были выведены через кал у пациентов группы приема по частям, по сравнению с 5,022 г в течение первого временного интервала. Указанное значение 6,025 г во втором временном интервале оказывается ближе к половине от 13,587 г, количеству, которое наблюдалось в течение первого временного интервала в группе однократного приема. Иначе говоря, вторая доза при приеме по частям следует временному графику, аналогичному временному графику для случая однократного приема, для режима, в котором принимается одна доза.

Различия в выведенных количествах компонентов между первым и вторым временными интервалами статистически существенны для аскорбиновой кислоты (включая метаболиты), содержащейся в кале ($p = 0,0078$) и в кале вместе с мочой ($p = 0,0078$) у пациентов группы однократного приема, и в моче ($p = 0,0020$) и кале вместе с мочой ($p = 0,0322$) у пациентов группы приема по частям.

Примеры

Растворы для очищения кишечника

Пример 1а. Содержимое растворов

Были приготовлены следующие растворы для очищения кишечника, соответствующие данному изобретению. Для раствора А1 компоненты, показанные в таблице 3, были смешаны в виде сухого порошка и запечатаны в саше. Затем был приготовлен раствор - растворением содержимого в воде, с доведением до объема, указанного в предпоследнем столбце. Растворы А2 и А3 были приготовлены аналогичным способом.

Таблица 3

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Вода до объема (мл)	V(350) (мл) (см. текст)
А1	100	3	1,4	0,3	750	725
А2	100	6	1,6	0,7	750	915
А3	100	9	2,0	1,0	750	1080

Для раствора В1 компоненты, показанные в таблице 4, были смешаны в виде сухого порошка и запечатаны в соответствующие саше А и В, как они обозначены в таблице. Затем был приготовлен раствор - смешиванием содержимого двух саше и затем растворением смеси в воде с доведением до объема, указанного в предпоследнем столбце. Растворы В2 - В5 были приготовлены аналогичным способом.

Таблица 4

Раствор	Саше А				Саше В			Вода, до объема (мл)	V(350) (мл) (см. текст)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)		
В1	40	-	3,5	2,2	56,6	-	-	500	2000
В2	20	-	2,7	1,3	33,9	20,1	-	500	1570
В3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500	1600
В4	40	6	2,8	2,0	33,9	-	-	500	1700
В5	40	-	3,1	1,3	33,9	-	21,4	500	1700

Растворы дополнительно содержали подсластитель и вкусовую добавку в количестве, достаточном для улучшения их вкуса. В случае растворов, соответствующих таблице 4, указанные компоненты были в саше А. Растворы не были оптимизированы с точки зрения получения приятного вкуса.

Пример 1b. V(350) Измерение осмотического давления

Чтобы оценивать осмотическое давление растворов, определялось, какое количество воды (V(350) в таблицах) требуется для получения раствора с измеренным осмотическим давлением 350 мОсм/кг из компонентов, взятых в количествах, указанных в таблицах 3 и 4.

К каждому раствору, подготовленному путем растворения компонентов, перечисленных в таблицах 3 и 4, в 500 мл деионизированной воды, дополнительно добавлялась деионизированная вода, пока в растворе не было достигнуто осмотическое давление 350 мОсм/кг. После того, как объем был определен в первом эксперименте, выполнялся второй эксперимент, в котором объем воды, определенный в первом эксперименте, добавлялся к содержимому нового саше (пакета) в одном определенном количестве. Затем проверялось, что результирующий раствор имеет осмотическое давление 350 ± 7 мОсм/кг. В каждом случае это выполнялось. Объемы приведены в таблицах 3 и 4 в последних столбцах. Значения осмотического давления были получены с помощью Модели 3250 осмометра фирмы Advanced Instruments, Inc. Осмометр применялся в соответствии со стандартными инструкциями: после того, как устройство проходило контрольную калибровку, выбирался диапазон осмотического давления "низкий диапазон" (от 0 до 2000 мОсм/кг) и трубочка с пробой раствора, содержащая 250 мл исследуемого раствора,

помещалась в морозильную камеру. Нажималась кнопка "Старт". Когда измерение заканчивалось, устройство отображало результат измерения, который и регистрировался.

Пример 2. Очищение кишечника пациентов

Открытая, рандомизированная, одноцентровая фаза I исследования проводилась с целью исследовать фармакодинамические эффекты (массу стула) различных модифицированных растворов для очищения кишечника. Изучение имело две последовательные части (часть 1 и часть 2). В обеих частях исследуемый лекарственный продукт принимался вечером "Дня 1" и утром "Дня 2". В части 1 исследования три различных раствора А, принимаемых вечером, комбинировались с фиксированным раствором В, принимаемым утром. Кроме того, одна группа пациентов принимала MOVIPREP® как продукт, с которым производится сравнение (референтный продукт).

В части 2 исследования выбранный раствор А части 1 давался пациентам как вечерняя доза, что сочеталось с приемом четырех различных растворов В, даваемых пациентам как утренняя доза. Оценивался стул.

Планируемое число пациентов и число пациентов, включенных в анализ:

Планируемое число пациентов: по крайней мере 160 оцениваемых случаев для полного изучения (20 оцениваемых пациентов на одну группу для каждого режима)

Число пациентов, включенных в оценку: 161 оцениваемый случай (часть А: 81 пациент; часть В: 80 пациентов). К пациентам применялись критерии включения и исключения.

Режимы приема и дозировки

Каждый пациент принимал предписанный ему раствор в режиме приема по частям:

- Вечерняя доза: "День 1"; прием начинается между 17:00 и 18:00 с продолжительностью приема до 2 часов, после воздержания от пищи с 14:00.

- Утренняя доза: "День 2"; прием начинается между 7:00 и 8:00 утра с продолжительностью приема до 2 часов. Через 4 часа после окончания приема утренней дозы происходит первый прием пищи, но не прежде завершения запланированного безопасного лабораторного взятия на анализ крови.

После завершения приема каждой дозы исследуемого раствора пациентам была дана инструкция принять дополнительно чистую жидкость (воду).

Проверенные на состояние здоровья и найденные здоровыми пациенты сдавали образец кала после полноценного опорожнения кишечника за 7 дней до запланированного допуска в стационарный блок для проведения основной оценки. После допуска в блок полный выход кала собирался после каждого опорожнения. Внешний вид и масса стула определялись для каждой полученной части стула. Образцы стула собирались по крайней мере до 15:00 "Дня 4" и, кроме того, делалась попытка получить последний образец стула до выхода пациента из блока, где проходила фазы I.

Растворы: Часть 1

Таблица 5а

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбинов ая кислота	Аскорбат натрия	Вода, до объема (мл)
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

Таблица 5b

Раствор	Саше А				Саше В			Вода, до объема (мл)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)	
В3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500
В-Мов	100	7,5	2,691	1,015	5,9	4,7	-	1000

Пациенты были случайным образом распределены по четырем группам (1:1:1:1) и им давался для приема один из трех растворов A2, A3 и A4 таблицы 5а в качестве вечерней дозы, что затем сопровождалось приемом раствора B3 в качестве утренней дозы, или же (для четвертой группы) пациентам давался раствор MOVIPREP в качестве обеих доз (то есть, A-Mov, сопровождаемый B-Mov). Растворы A2 и A3 являются растворами, предлагаемыми в изобретении, раствор A4 - референтным раствором, с которым производилось сравнение, растворы A-Mov и B-Mov - имеющийся в продаже раствор MOVIPREP. Каждый из растворов A2 - A4 принимался в дозе 750 мл; раствор MOVIPREP - в дозе 1000 мл, как было указано в инструкциях для этого продукта.

В дополнение к приему исследуемых композиций, пациентам давалась инструкция принимать дополнительно чистую жидкость (воду). В случае растворов A2 - A4 давалась инструкция дополнительно принимать 1750 мл чистой жидкости (875 мл после вечерней дозы и 875 мл после утренней дозы). В случае растворов A-Mov, MOVIPREP® давалась инструкция дополнительно принимать 1000 мл чистой жидкости (500 мл после вечерней дозы и 500 мл после утренней дозы).

Растворы: Часть 2

Таблица 6а

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбинов ая кислота	Аскорбат натрия	Вода, до объема (мл)
А3	100	9	2,0	1,0	-	-	750

Таблица 6b

Раствор	Саше А					Саше В			Вода, до объема (мл)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	NaHCO ₃ (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)	
В1	40	-	3,5	2,2		56,6	-	-	500
В4	40	6	2,8	2,0		33,9	-	-	500
В5	40	-	3,1	1,3		33,9	-	21,4	500
В6	29	4,8	1,4	0,9	2,2	-	23,3	-	500

Пациенты были случайным образом распределены по четырем группам (1:1:1:1), и данный раствор АЗ таблицы ба давался пациентам как вечерняя доза, что сопровождалось приемом одного из растворов В1, В4, В5 и В6 в качестве утренней дозы. Растворы В1, В4 и В5 - растворы, предлагаемые в изобретении, раствор В6 - референтный раствор, с которым производится сравнение.

В дополнение к приему исследуемых композиций, пациентам давалась инструкция принимать дополнительно чистую жидкость (воду). В каждом случае давалась инструкция дополнительно принимать 1750 мл чистой жидкости (875 мл после вечерней дозы и 875 мл после утренней дозы).

Эффективность

Первичной переменной в клиническом изучении была масса стула, выведенного при применении исследуемых растворов (при сочетании вечерней и утренней доз в "День 1" и "День 2") более чем за 24 часа от начала приема вечернего раствора. Референтное значение для исследования было установлено как масса стула, составляющая приблизительно 2500 г или больше, которой желательно достигнуть, чтобы продемонстрировать положительные фармакодинамические эффекты, указывающие на потенциал композиций как средств очищения толстой кишки.

В дополнение к первичной оцениваемой переменной, упомянутой выше, стул измерялся отдельно и регистрировался для а) времени между началом приема пациентом вечерней дозы (от 17:00 до 18:00 в "День 1") и временем начала приема пациентом утренней дозы (от 7 утра до 8 утра в "День 2"); и б) времени между началом приема пациентом утренней дозы (от 7 до 8 утра

в "День 2") и полночью в "День 2".

Результаты:

Таблица 7а. Часть 1 исследования: масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N = 81)

Принимаемые растворы	N	Медиана для 24 часов (г)	Среднее для 24 часов (г)	Среднеквадратичное отклонение (STD) для 24 часов (г)
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

В таблице "Медиана 24 часов" - медиана для количества стула за 24 часа со времени начала приема вечерней дозы (то есть, от 17:00 до 18:00 в "День 1" до того же времени в "День 2"); "Среднее за 24 часа" является средним для данных за 24 часа, и STD - среднеквадратичным отклонением.

Таблица 7b. Часть 1 исследования: Масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N = 81)

Принимаемые растворы	N	Послеполуденная медиана массы стула (г)	Утренняя медиана массы стула (г)		Послеполуденное среднее массы стула (г)	Утреннее среднее массы стула (г)
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

"Послеполуденная медиана стула" является медианой для массы стула между временем начала приема вечерней дозы (от 17:00 до 18:00 в "День 1") и временем начала приема утренней дозы (от 7 до 8 часов утра в "День 2"). "Утренняя медиана стула", является медианой для количества стула между временем начала приема утренней дозы (от 7 до 8 часов утра в "День 2") и полночью в "День 2". "Послеполуденное среднее стула" и "утреннее среднее стула" - соответствующие средние величины.

Обычно считается, что общее количество стула, при котором достигается приемлемое очищение кишечника, составляет приблизительно 2500 г. Стул с массой приблизительно 2500 г или большей, таким образом, показывает, что раствор имеет хороший потенциал применения в качестве раствора для очищения кишечника. Как A2 + B3, так и A3 + B3 приводят к медиане массы стула, значительно большей, чем 2500 г. Доступный в продаже раствор MOVIPREP® также обеспечивал медиану массы стула, большую 2500 г, как и ожидалось. Стул был наибольшим для A3 + B3. Поэтому был выбран раствор B3 в качестве утреннего раствора для части 2 исследования. Наблюдаемый стул достигался для MOVIPREP при приеме 2 литров исследуемого раствора. Для растворов A2 + B3 и A3 + B3 средние массы стула достигались при использовании общего объема исследуемого раствора, равном 1250 мл.

Растворы A2 и A3 эффективно способствовали эффективному очищению в сочетании с любым из растворов, с которыми они применялись. Из значений "утренней медианы стула" и "послеполуденной медианы стула" видно, что стул непосредственно после приема растворов A2 и A3 был менее

обильным, чем после приема растворов В. Растворы А2 и А3 вносили вклад в эффективное очищение кишечника. Учитывая, что пациент часто испытывает желание спать между приемом первого раствора для очищения кишечника и второго раствора, полезным свойством оказывается то, что первый очистительный раствор вызывает несколько менее обильный стул, чем второй очистительный раствор.

Таблица 8а. Часть 2 исследования: Масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N = 80)

Принимаемые растворы	N	Медиана для 24 часов (г)	Среднее для 24 часов (г)	Среднеквадратичное отклонение (STD) для 24 часов (г)
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

Таблица 8b. Часть 2 исследования: Масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N = 80)

Принимаемые растворы	N	Послеполуденная медиана массы стула (г)	Утренняя медиана массы стула (г)		Послеполуденное среднее массы стула (г)	Утреннее среднее массы стула (г)
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

Растворы А3 + В1 и А3 + В4 приводили к 24-часовой медиане массы стула, большей, чем 2500 г. Для сочетания растворов А3 + В5 медиана стула была лишь несколько меньшей 2500 г, но среднее значение стула было выше 2500 г. Таким образом, все сочетания растворов, предлагаемых в изобретении (А3 + В1, А3 + В4 и А3 + В5), приводили к 24-часовым среднему и медиане массы стула, большим, чем 2500 г.

Рассмотрение в совокупности данных таблиц 7а, 7b, 8а и 8b, показало, что растворы В1, В3, В4 и В5 эффективны как растворы для очищения кишечника, когда они сочетаются с любым другим раствором, вместе с которым они применялись. В частности, обильный стул, наблюдаемый по данным "утренний средний стул", показывает, что эти растворы особенно эффективны.

Для сочетания А3 + В1 медиана массы стула значительно превышала 2500 г. Снова отметим, что средние значения массы стула были достигнуты при использовании общего объема исследуемого раствора, составлявшего только 1250 мл.

Раствор А3 в сочетании с референтным раствором приводил к массе стула, которая не была статистически достоверно отлична от 2500 г.

По доверенности.

Евразийский патентный поверенный (свидетельство № 77)



Попеленский Н.К.

Формула изобретения

1. Раствор для очищения толстой кишки, включающий от 400 до 700 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислотой, из по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 30 до 90 г/л полиэтиленгликоля (ПЭГ).

2. Раствор по п.1, в котором по меньшей мере одна соль аскорбиновой кислоты выбрана из группы, включающей аскорбат натрия, аскорбат калия, аскорбат магния и аскорбат кальция.

3. Раствор по п.1 или п.2, который дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий, и при этом указанный ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

4. Раствор по любому из п.п.1 - 3, который дополнительно содержит сульфат натрия.

5. Раствор по любому из п.п.1 - 4, который дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

6. Раствор по любому из п.п.1 - 5, который дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

7. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, содержащий от 3 до 7 г/л хлористого натрия.

8. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, содержащий от 2 до 5 г/л хлористого калия.

9. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, содержащий 80 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

10. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из

предшествующих пунктов, который содержит от 100 до 120 г/л аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту.

11. Композиция для очищения толстой кишки и для приготовления раствора по п.1, включающая от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

12. Композиция по п.11, которая дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий.

13. Композиция по п.12, которая дополнительно содержит сульфат натрия.

14. Композиция по любому из п.п. 12 - 13, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

15. Композиция по любому из п.п. 12 - 14, которая дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

16. Композиция по любому из п.п. 12 - 15, которая выполнена по меньшей мере из двух частей.

17. Композиция по любому из п.п. 11 - 16, содержащая от 1,5 до 3,5 г хлористого натрия.

18. Композиция по любому из п.п. 11 - 17, содержащая от 1,0 до 2,5 г хлористого калия.

19. Композиция по любому из п.п. 11 - 18, содержащая 40 г ПЭГ.

20. Композиция по любому из п.п. 11 - 19, содержащая от 50 до 60 г

аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия.

21. Композиция для очищения толстой кишки и для приготовления раствора по п.1, включающая от 1,0 до 3,0 частей аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, из по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и 1,0 часть полиэтиленгликоля.

22. Композиция по п.21, которая дополнительно содержит от 0,06 до 0,2 частей хлористого натрия и от 0,02 до 0,08 частей хлористого калия.

23. Композиция по п.21 или п.22, которая представлена в форме сухого порошка.

24. Композиция по любому из п.п.21 - 23, которая по существу свободна от бикарбонатов.

25. Композиция по любому из п.п.21 - 24, в которой полиэтиленгликоль имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

26. Композиция по любому из п.п.21 - 25, которая дополнительно содержит сульфат натрия.

27. Композиция по любому из п.п.21 - 26, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

28. Композиция по любому из п.п.21 - 27, которая дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

29. Применение водного раствора по п.п.1 - 10 при очищении толстой кишки млекопитающих.

30. Применение по п.29, в котором указанный водный раствор содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

31. Применение по п.29 или п.30, в котором указанный водный раствор содержит от 15 до 45 г ПЭГ.

32. Применение по любому из п.п.29 - 31, в котором указанный водный раствор содержит от 200 до 300 ммоль аскорбат-аниона, от 15 до 45 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да, и хлористый натрий и хлористый калий.

33. Применение по п.32, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит сульфат натрия.

34. Применение по п.32 или п.33, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

35. Применение по любому из п.п.32 - 34, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

36. Набор, включающий два раствора для очищения толстой кишки, первый и второй, в котором указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8.0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, и в котором указанный второй раствор для очищения толстой кишки является раствором по п.п.1 - 10.

37. Набор по п.36, в котором указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

38. Набор по любому из п.п.36 - 37, в котором указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

39. Набор по любому из п.п.36 - 37, в котором указанный первый

раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

40. Набор, состоящий из двух компонентов, первого и второго, первый из которых является компонентом для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, а второй из которых является компонентом для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанный второй компонент содержит композицию по п.п.11 - 20.

41. Набор по п.40, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

42. Набор по п.п.40 - 41, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

43. Набор по п.п.40 - 42, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

44. Набор по п.п.40 - 43, в котором указанный второй компонент выполнен из двух частей.

45. Набор по п.п.40 - 44, в котором указанный первый компонент содержит от 90 до 112,5 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 3,75 до 11,25 г по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, при этом указанный второй компонент выполнен в форме композиции и содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

46. Набор по п.45, в котором указанный первый компонент содержит 100 г ПЭГ.

47. Набор по п.45 или п.46, в котором указанный первый компонент содержит 9 г по меньшей мере одного сульфата щелочного или щелочноземельного металла, или их смеси.

48. Набор по любому из п.п.45 - 47, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

49. Набор по любому из п.п.45 - 48, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

50. Набор по любому из п.п.45 - 49, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

51. Набор по любому из п.п.45 - 50, в котором указанная композиция выполнена из двух частей.

52. Набор по любому из п.п.45 - 51, в котором указанный второй компонент дополнительно содержит от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

53. Набор по любому из п.п.40 - 52, который представлен в виде трех саше, при этом первое саше содержит указанный первый компонент, а второе саше содержит и третье саше в совокупности обеспечивают указанный второй компонент.

54. Композиция для смешивания с водой в случае применения для очищения толстой кишки пациента, содержащая следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион, полученный из аскорбиновой кислоты, из по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты, или из их смеси: от 1,0 до

3,0 частей;

б) полиэтиленгликоль: 1,0 часть;

в1) хлористый натрий: от 0,06 до 0,2 частей, и

в2) хлористый калий: от 0,02 до 0,08 частей.

55. Композиция, раскрытая в п.54, содержащая следующие компоненты:

г) сульфат натрия;

д) по меньшей мере одну вкусовую добавку;

е) по меньшей мере один подсластитель.

56. Композиция, раскрытая в п.54 или п.55, которая является сухой порошковой композицией.

57. Композиция, раскрытая в любом из п.п.54 - 56, которая по существу свободна от бикарбонатов.

58. Композиция, раскрытая в любом из п.п.54 - 57, включающая (или состоящая по существу из...) следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион: от 1,0 до 3,0 частей;

б) ПЭГ, имеющий средний молекулярный вес от 3000 до 4000 Да: 1,0 часть.

в) хлористый натрий и хлористый калий;

г) необязательно сульфат натрия;

д) необязательно по меньшей мере одна вкусовая добавка; и

е) необязательно по меньшей мере один подсластитель.

59. Способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой

кишки и эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, причем указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющий среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла, или их смеси, а указанным вторым раствором для очищения толстой кишки является раствор по п.п.1 - 10.

60. Способ очищения толстой кишки, раскрытый в п.59, содержащий следующие этапы:

а) прием пациентом дозы первого раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом чистой жидкости; и

б) прием пациентом через временной интервал дозы второго раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом чистой жидкости.

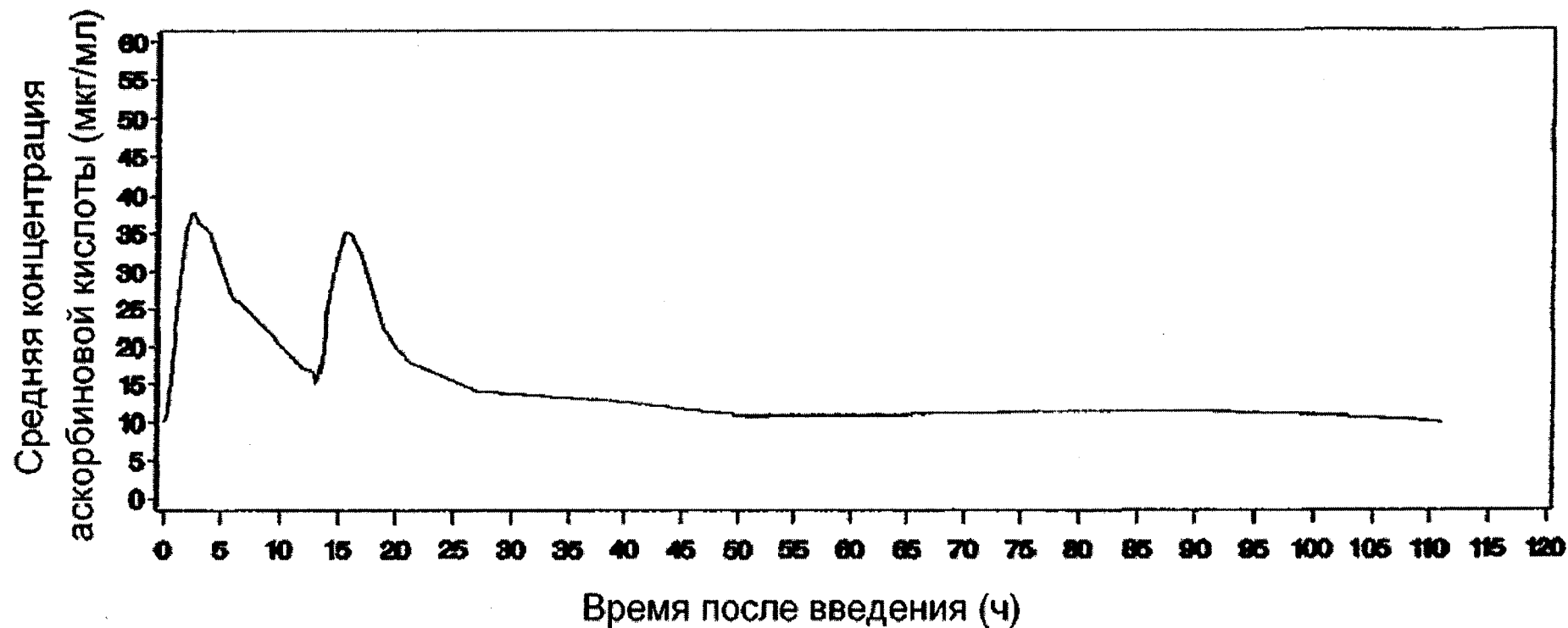
61. Применение набора по любому из п.п.36 - 53, при очищении толстой кишки.

По доверенности.

Евразийский патентный поверенный (свидетельство № 77)



Средняя концентрация аскорбиновой кислоты в плазме при приеме по частям

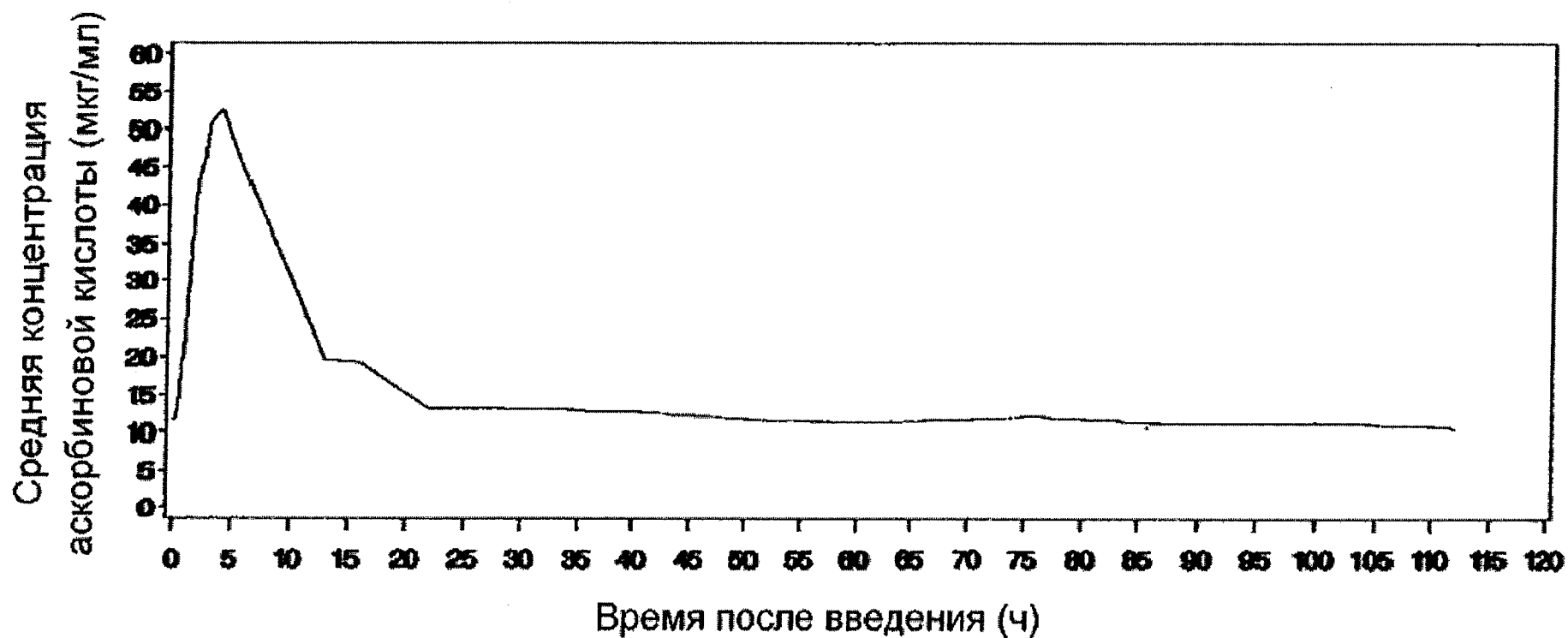


Фиг. 1

Раствор для очищения толстой кишки, композиция для очищения толстой кишки (варианты), набор (варианты), композиция для смешивания с водой, способ очищения толстой кишки и его использование

Лист: 2

Средняя концентрация аскорбиновой кислоты в плазме при однократном приеме



Фиг. 2