(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103987382 A
(43)申请公布日 2014.08.13

(21)申请号 201280060592.5
(22)申请日 2012.12.07
(30)优先权数据
61/568,131 2011.12.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.06.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/068528 2012.12.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/086382 EN 2013.06.13
(71)申请人 MSM创新有限公司
地址 美国康奈提格州
(72)发明人 A·戈雷利克 M·希夫曼
M·奥姆斯特德 S·戈雷利克
(74)专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司 72003
代理人 王芝艳 吴小瑛
(51)Int.Cl.
A61K 9/48(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

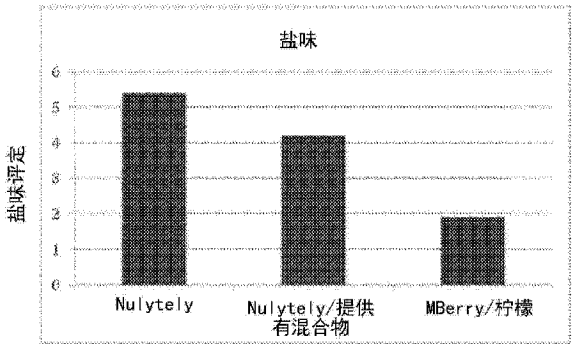
权利要求书2页 说明书20页 附图6页

(54)发明名称

用于肠准备的方法

(57)摘要

本发明提供了在诊断、手术或治疗之前便于清洁患者胃肠道的方法。所述方法能够改善患者的依从性，并由此改善准备的效率。具体地，所述方法使胃肠道制剂组合物对患者服用来说是适口的。例如，对于准备接受结肠镜检查的患者，本方法使肠道制剂溶液的咸味显著降低。



CN 103987382 A

1. 一种用于清洁患者胃肠道的方法，所述方法包括以下步骤：

测定具有咸味的胃肠道准备组合物的 pH 值，并且如果需要，将 pH 值调节至约 3 至约 6.4 的范围；

向患者提供味道修饰物质；和

使患者口服施用所述胃肠道准备组合物，其中，与没有提供味道修饰物质时胃肠道准备组合物的咸味相比，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 20％。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道是肠，所述胃肠道准备组合物是肠准备溶液。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其中，所述肠是结肠。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，对患者进行诊断、治疗和 / 或外科手术程序之前清洁所述胃肠道。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，在内窥镜检查之前清洁所述胃肠道。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中，所述的内窥镜检查是结肠镜检查或乙状结肠镜检查。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，在钡剂灌肠检查、胶囊内镜检查、结肠手术或胃肠道手术之前，清洁所述胃肠道。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述味道修饰物质是酸味修饰剂。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，该酸味修饰剂是神秘果素。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中，神秘果素包括神秘果、神秘果的果肉、神秘果颗粒、神秘浆果、神秘浆果提取物、神秘果片、神秘浆果片或由转基因修饰的生物产生的神秘果素。

11. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述味道修饰物质选自由索马甜、莫内林、马槟榔、布拉齐因、潘塔亭、仙茅甜蛋白、七叶树素、神秘果素及其混合物组成的组。

12. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述味道修饰物质可以以胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉剂、小球剂、固体混合物、溶液、分散体、乳剂、糊剂、提取物或来自天然来源的分离物的形式提供。

13. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，在施用胃肠道准备组合物前约 1 分钟至约 1 小时，向患者提供所述味道修饰物质。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中，在施用胃肠道准备组合物前约 5 分钟至约 30 分钟，向患者提供所述味道修饰物质。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中，在施用胃肠道准备组合物前约 10 分钟至约 15 分钟，向患者提供所述味道修饰物质。

16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 30％。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 50％。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 70％。

19. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，测定胃肠道准备组合物 pH 值的步骤在向患者提

供味道修饰物质的步骤之前或之后进行。

20. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述 pH 值为约 4 至约 6.4 的范围。

21. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述 pH 值为约 4.8。

22. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，通过至少无机酸或有机酸调节所述胃肠道准备组合物的 pH 值。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，所述酸选自由柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、磷酸、苹果酸、琥珀酸、甲酸、富马酸、马来酸或其混合物组成的组。

24. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，通过选自以下的化合物调节所述胃肠道准备组合物的 pH 值 :氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、二氧化碳及其混合物。

25. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物包含钾盐、钠盐、钙盐、铵盐或其混合物。

26. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物包含至少一种磷酸钠。

27. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物包含氯化钠、氯化钾和碳酸氢钠、硫酸钠或其混合物。

28. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物包含至少一种碱金属盐和 / 或至少一种碱土金属盐。

29. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，所述碱金属是钠或钾。

30. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，所述碱土金属是镁或钙。

31. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物是溶液，并且所述胃肠道准备组合物的体积为约 0.1L 至约 5L 的范围。

32. 根据权利要求 31 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物的体积为约 1L 至约 4L 的范围。

33. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述胃肠道准备组合物包含聚乙二醇 (PEG)。

用于肠准备的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请No.61/568,131(申请日为2011年12月7日)的优先权,其全部内容通过引用合并于此。

技术领域

[0003] 本发明涉及在诊断、手术或治疗程序之前清洁患者胃肠道的方法。特别的,本发明使胃肠道制剂组合物是适口的。

背景技术

[0004] 结肠直肠癌是存在于男性和女性间的世界上第三大最常见的癌症。结肠直肠癌的早期发现大大提高了治愈的几率。结肠镜检查是被广泛认可的结肠直肠癌筛查的金标准。Rex et al.,Colorectal cancer prevention2000:Screening recommendations of the American College of Gastroenterology.Am J.Gastroenterol.2000;95:868-877。结肠镜检查也经常用于诊断许多其他胃肠道病症。

[0005] 尽管结肠镜检查有效,但依从性是患者中的一个常见问题,主要是因为患者需要喝下大量难以下咽的溶液的肠道准备程序。为了结肠镜检查的正确进行,结肠必须不含固体物质。因此,在进行结肠镜检查之前,患者需要摄取肠道准备溶液以清空肠道。该准备溶液通常含有大量聚乙二醇和电解质(例如,氯化钠、碳酸氢钠和/或氯化钾)。大量的(例如,4L)这种又咸又难以下咽的溶液必须口服以清洁肠道。该肠道准备程序经常被结肠镜检查接受者认为令人十分不舒服。美国专利公开号No.20090053304。

[0006] 准备不足造成的程序未完成占所有未完成程序的达三分之一,妨碍了达10%的检查,并且对息肉和腺瘤的检出率造成不利影响。Technology Status Evaluation Report:Colonoscopy Preparation,Gastrointestinal Endoscopy,2009,69(7):1201-1209。由于正确清洁结肠的重要性,作为患者依从性的一个因素更加关注溶液的适口性。The Prep Is Worse Than The Procedure,Harvard Health Newsletters,Jan.1,2010。

[0007] 理想的肠道准备溶液对于患者是安全、有效且可接受的,不适可以忽略。由于比其他准备溶液更安全和更有效,聚乙二醇(PEG)溶液已被用作结肠镜检查的所谓“金标准”。然而,尽管PEG溶液对患者耐受性良好,但仍有5%-15%的患者由于适口性差和/或量大而没有完成准备。RH Hawes et al.,Consensus Document on Bowel Preparation before Colonoscopy,Gastrointestinal Endoscopy,2006,63(7):894-909。已作尝试通过添加调味品使肠道准备溶液更可口。例如,可以获得多种口味的PEG溶液,例如樱桃、柑桔-浆果、柠檬-酸橙、橙子及菠萝味。硫酸盐已经从胃肠道准备溶液中去除,例如HalfLytely®和NuLYTELY®,使得咸味更少和刺激的“臭鸡蛋”气味更少。水、姜汁(ginger ale)、佳得乐(Gatorade)、CrystalLite及碳水化合物-电解质溶液也已被用于改善这些溶液的味道。然而,调味包没有显著改变在咸味和整体味道方面的适口性。此外,味道改良并不必

定等同于耐受性改善。事实上，当加入调味添加剂时，必须特别注意避免改变准备溶液的渗透压 (osmolarity)，或避免向准备溶液中加入可代谢生成爆炸性气体或可改变所吸收的水和盐的量的物质。RH Hawes et al.，Consensus Document on Bowel Preparation before Colonoscopy，Gastrointestinal Endoscopy，2006，63(7)：894-909。

[0008] 因此，仍然需要发展适口的肠道准备组合物，该组合物可实现有效清洁且具有改善的耐受性和降低的副作用。

[0009] 神秘果素 (Miraculin) 是从原产西非加纳的神秘果植物 (Richadella dulcifica 或 Synepalum dulcificum) 得到的一种糖蛋白。虽然本身不甜，但神秘果素具有在不加入糖或人工甜味剂下将食物的酸味变为甜味的效果。在人吃了该浆果的果肉后或在将神秘果素的冻干提取物溶解在人的舌头上后，酸性物质如柠檬和酸橙味道变甜。这种甜的效果可以持续长达一至两小时或更久。

[0010] 通过使甜味感受体对酸性物质更敏感而不是仅仅对糖和其他甜味物质敏感，神秘果素修饰了对味道的感知。RH Cagan，Chemostimulatory Protein：A New Type of Taste Stimulus，Science，181(94)：32-5(Jul.6，1973)；Ravi Kant，Sweet Proteins-Potential Replacement for Artificial Low Calorie Sweeteners，Nutrition Journal，2005，4：5。神秘果素还可以在包括咸味促味剂的混合物中有效诱导甜味。Capitanio et al.，Mixing Taste Illusions：The Effects of Miraculin on Binary and Trinary Mixtures，Journal of Sensory Studies，26(2011)54-61。然而，也有报道称，虽然神秘果使酸味食物味道变甜，但其对他口味略有增强，如对咸味的程度。参见 Dulci Berry 网站的神秘果研究 (Miracle Fruit Research)，2012 年。

[0011] 本发明提供了使用例如神秘果素或神秘浆果使胃肠道准备组合物适口的方法。使用本发明预期获得了更好的患者依从性，从而产生全部肠道准备溶液的摄入和更清洁的结肠黏膜。

发明内容

[0012] 本发明提供了一种清洁患者胃肠道的方法，包括以下步骤：(a) 测定具有咸味的胃肠道准备组合物的 pH 值，并且如果需要，将 pH 值调节至约 3 至约 6.4 的范围；(b) 向患者提供味道修饰物质；和 (c) 使患者口服施用胃肠道准备组合物，其中，与没有提供味觉修饰物质时胃肠道准备组合物的咸味相比，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 20％、至少约 30％、至少约 50％或至少约 70％。测定胃肠道准备组合物 pH 值的步骤可以在向患者提供味觉修饰物质步骤之前或之后进行。所需的 pH 值可以是约 4 至约 6.4 的范围。所需的 pH 值可以是约 4.5 至约 5 的范围。在一个具体实施方式中，所需的 pH 值为约 4.8。

[0013] 例如，本发明提供了清洁肠道（例如结肠）的方法。本发明的胃肠道准备组合物可以是肠道准备溶液。

[0014] 胃肠道可以在患者进行诊断、治疗和 / 或外科手术程序之前清洁。例如，胃肠道在诸如结肠镜检查或乙状结肠镜检查的内窥镜检查之前清洁。胃肠道可以在钡剂灌肠检查、胶囊内镜检查、结肠手术或胃肠道手术前清洁。

[0015] 味觉修饰物质的非限定性例子包括索马甜 (thaumatin)、莫内林 (monellin)、马槟榔 (mabinlin)、布拉齐因 (brazzein)、潘塔亭 (pentadin)、仙茅甜蛋白 (curculin)、七叶

树素 (neoculin)、神秘果素及其混合物。味觉修饰物质可以以下形式提供 :胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉剂、小球剂 (pellet)、固体混合物、溶液、分散体、乳剂、糊剂、提取物或自天然来源的分离物。

[0016] 味道修饰物质可以是一种酸味修饰剂,例如神秘果素。神秘果素可以任何合适的形式提供,例如神秘果、神秘果的果肉、神秘果颗粒、神秘浆果、神秘浆果提取物、神秘浆果片剂、神秘果片剂或由转基因生物产生的神秘果素。

[0017] 可以在施用胃肠道准备组合物之前约 1 分钟至约 2 小时、约 5 分钟至约 1 小时、约 5 分钟至约 30 分钟、约 1 分钟至约 5 分钟或约 10 分钟至约 15 分钟,向患者提供味道修饰物质。

[0018] 胃肠道准备组合物的 pH 值可以通过至少无机酸或有机酸来调节。例如,所述酸包括但不限于,柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、磷酸、苹果酸、琥珀酸、甲酸、富马酸、马来酸或其混合物。胃肠道准备组合物的 pH 值也可以通过氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、二氧化碳或其混合物进行调节。

[0019] 胃肠道准备组合物可以含有钾盐、钠盐、钙盐、铵盐或其混合物。例如,胃肠道准备组合物包含氯化钠、氯化钾和碳酸氢钠、硫酸钠或其混合物。胃肠道准备组合物可包含至少一种磷酸钠。胃肠道准备组合物可以含有至少一种碱金属 (如钠和钾) 盐,和 / 或至少一种碱土金属 (如镁或钙) 盐。

[0020] 胃肠道准备组合物可包含聚乙二醇 (PEG)。胃肠道准备组合物可以是溶液。胃肠道准备组合物的体积可以是约 0.1L 至约 5L 的范围,或约 1L 至约 4L 的范围。

附图说明

[0021] 图 1 是显示在有和没有神秘浆果片剂时,受试者对于肠道准备溶液咸味的平均感知的示意图。

[0022] 图 2 是在加调味包和使用神秘果之前品尝肠道准备溶液后患者的调查问卷。

[0023] 图 3 是在使用了神秘果和向肠道准备溶液中添加调味包时,品尝肠道准备溶液后患者的调查问卷。

[0024] 图 4 是准备后患者的调查问卷 (即,调查问卷在准备完成后完成)。

[0025] 图 5 示出了针对六种品尝样品中的每一种,在四位受试者在没有神秘浆果片剂时对其进行品尝后,在三个类别 (甜味、咸味和整体适口性) 上各自的平均评级。

[0026] 图 6 示出了针对六种品尝样品中的每一种,在四位受试者在具有神秘浆果片剂时对其进行品尝后,在三个类别 (甜味、咸味和整体适口性) 上各自的平均评级。

[0027] 图 7 是实施例 5 的图,该图证明在有和没有神秘浆果片剂时,11 个受试者各自对甜味和整体适口性的平均评级。

具体实施方式

[0028] 本发明提供了在诊断、手术或治疗程序之前清洁患者胃肠道的方法。该方法能够改善患者的依从性,并由此改善准备的效率。具体地,本发明的方法使得胃肠道准备组合物对患者服用来说是适口的。例如,对于一个准备接受结肠镜检查的患者,本发明的方法使肠道准备溶液的咸味显著降低。

[0029] 本发明提供了一种清洁患者胃肠道的方法。该方法包括以下步骤：(a) 测定胃肠道准备组合物的 pH 值，并且如果需要，将 pH 值调节至约 3 至约 6.4 的范围（即，如果准备组合物的 pH 值在所需范围之外，如在约 3 至 6.4 的范围之外，或本文公开的其他范围之外，则需要调整该 pH 值）；(b) 向患者提供味道修饰物质；及 (c) 使患者口服施用胃肠道准备组合物。

[0030] 本发明还提供了清洁患者胃肠道的方法。该方法包括以下步骤：(a) 测定具有咸味的胃肠道准备组合物的 pH 值，并且如果需要，将 pH 值调节至约 3 至约 6.4 的范围（即，如果准备组合物的 pH 值在所需范围之外，如在约 3 至 6.4 的范围之外，或本文公开的其他范围之外，则需要调整该 pH 值）；(b) 向患者提供味道修饰物质；及 (c) 使患者口服施用胃肠道准备组合物，其中，与没有提供味道修饰物质时胃肠道准备组合物的咸味相比，所述胃肠道准备组合物的咸味减少至少约 20％。测定胃肠道准备组合物的 pH 值的步骤可以在向患者提供味道修饰物质的步骤之前或之后进行。

[0031] 味道修饰物质优选神秘果素。

[0032] 所需的 pH 值范围可以是约 1 至约 6.9、约 2 至约 6.4、约 2.5 至约 6.4、约 3 至约 6.4、约 4 至约 6.4、约 5 至约 6.4、约 3 至约 6、约 3 至约 5.5 或约 3 至约 5。在一优选实施方式中，所需的 pH 值范围为约 4.5 至约 5。在另一优选的实施方式中，所需的 pH 值为约 4.8。

[0033] 本发明的胃肠道准备组合物是口服施用，并且可以用于准备胃肠道的任何部分，包括但不限于食道、胃、肠例如小肠及包括盲肠、结肠和直肠的大肠。例如，本方法可以用于清空肠道。

[0034] 本发明的方法可用于在诊断、治疗和 / 或外科手术程序之前清洁胃肠道。外科手术的非限定性例子包括结肠手术和胃肠道手术。诊断的非限定性例子包括钡剂灌肠检查、胶囊内窥镜检查、诸如结肠镜检查或乙状结肠镜检查的内窥镜检查。结肠镜检查可以是常规结肠镜检查或虚拟结肠镜检查。Heiken et al.,Virtual colonoscopy for colorectal cancer screening:current status,November2005,Cancer Imaging(International Cancer Imaging Society),5(Spec No A):S133 - S139。本发明的方法可以用于急性胃肠道感染的治疗，例如细菌或病毒性肠胃炎。结肠清洁还可以用于预防肠道下部手术后的感染。

[0035] 可以在施用胃肠道准备组合物之前约 1 分钟至约 3 小时、约 1 分钟至约 2 小时、约 5 分钟至约 2 小时、约 5 分钟至约 1.5 小时、约 5 分钟至约 1 小时、约 5 分钟至约 45 分钟、约 5 分钟至约 30 分钟、约 5 分钟至约 15 分钟或约 10 分钟至约 15 分钟，向患者提供味道修饰物质。

[0036] 本发明还提供了一种用于修饰液体组合物味道的方法。该方法包括以下步骤：(a) 测定具有不期望的味道的液体组合物的 pH 值，并且如果需要（即，如果准备组合物的 pH 值在约 3 至 6.4 的范围之外，或本文公开的其他需要的 pH 范围之外），将 pH 值调节至约 3 至约 6.4 的范围；(b) 向受试者提供味道修饰物质；及 (c) 向受试者提供液体组合物，其中，与没有提供味道修饰物质时液体组合物的不期望的味道相比，所述液体组合物的不期望的味道减少至少约 20％。测定液体组合物的 pH 值的步骤可以在向受试者提供味道修饰物质的步骤之前或之后进行。

[0037] 所述液体组合物包括，但不限于，胃肠道准备组合物、口腔护理组合物和药物组合

物。

[0038] 受试者（如患者）对一种或多种味道的感知可以用合适的调查问卷或通过个人访谈进行评定。例如，紧接受试者服用（或品尝）胃肠道准备组合物（或其他液体组合物）之后，要求他 / 她完成一份调查问卷。在该调查问卷中，要求受试者使用例如 0 到 10 的级别（或 0 到 100 的级别、0 到 5 的级别、0 到 9 的级别等）来评判所感知的该组合物的咸味（或其他不期望的味道）的强度。该受试者经教导以“0”表示“无强度”或“极小强度”（即，无或极小的咸味或其他不期望的味道），而以“10”（或“100”等）表示咸味（或其他不期望的味道）的“最高强度”。

[0039] 由于味道本质上是主观的，上述调查问卷或访谈给出了能够在同一患者或受试者上进行比较的味道评级。通过比较提供味觉修饰物质时患者的（或受试者的）味道评级与没有提供味觉修饰物质时患者的（或受试者的）味道评级，可以对不期望的味道（例如，咸味）的减少进行评定。例如，如果没有味觉修饰物质的味道评级为 T_1，有味觉修饰物质的味道评级为 T_2，则不期望的味道的减少百分数可以如下计算：

[0040] $(T_1 — T_2)/T_1*100\%$

[0041] 与没有提供味觉修饰物质时液体组合物的不期望的味道相比，液体组合物的不期望的味道可以减少至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%。

[0042] 在一些实施方式中，与没有提供味道修饰物质时胃肠道准备组合物的咸味相比，胃肠道准备组合物的咸味可以减少至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%。

[0043] 也可以使用 Thurstonian 级别对一种或多种味道进行评级。Thurstonian 模型是一个用于描述某个连续量级在离散的、可能有序的响应类别上的布图的潜变量模型。在该模型中，这些响应类别的每一个对均应于一个潜在变量，该潜在变量的值来自于正态分布，独立于其他响应变量并用具有恒定的变异数。Lawless et al.,(1984),Direct and indirect scaling of sensory differences in simple taste and odor mixtures,J.Food Sci.,49,44-51.Durlach,et al.,(1969)Intensity Perception. I.Preliminary Theory of Intensity Resolution,Journal of the Acoustical Socity of America,46(2):372 - 383.Dessirier et al.,1998,Comparison of d ′ values for the2-AFC(paired comparison)and3-AFC discrimination methods:Thurstonian models,sequential sensitivity analysis and power,Food Quality and Preference,10(1):51 - 58.Frijter,J.E.R.,(1980)Three-stimulus procedures in olfactory psychophysics:an experimental comparison of Thurstone-Ura and three-alternative forced choice models of signal detection theory,Perception&Psychophysics,28(5):390 - 7.Gridgement,N.T.,(1970)A Reexamination of the Two-Stage Triangle Test for the Perception of Sensory Differences,Journal of Food Science,35(1).Frijters,J.E.R.,(1979)The paradox of discriminatory nondiscriminators resolved,Chemical Senses&Flavor4(4):355 - 8.Valentin et al.,Taste-odour interactions in sweet taste perception,In:Spillane WJ,editor,Optimising sweet taste in foods.Cambridge(UK):Woodhead Publishing;

2006:66-84。

[0044] 其他评定级别也可以用在本发明中，包括但不限于，强度级别(intensity scale)、正好(just-about-right，JAR)级别和快感级别(hedonic scale)。在强度级别中，强度评定问题要求受访者评定感官属性的强度，例如，它的咸味，级别从“低”到“高”。在正好级别中，正好问题要求受访者评定感官属性的水平，例如，它的咸味，是“太高”、“正好”或“太低”。Popper et al.,The effect of attribute questions on overall liking ratings,Food Quality and Preference,15(2004)853－858.Peryam et al.,Advanced taste-test method,Food Eng.,1952,24:58－61.Lim et al.,Derivation and Evaluation of a Labeled Hedonic Scale,Chem.Senses,34:739－751,2009.Gregson,R.A.M.,A Rating-Scale Method for Determining Absolute Taste Thresholds,Journal of Food Science,1962,27:376－380。

[0045] 示例性的强度级别和示例性的五点JAR级别示于表1。

[0046] 表1

[0047]

强度（九点）	JAR（五点）
极弱	非常弱
	有点弱
	恰好
	有点强
	非常强
极强	

[0048]

[0049] 咸味、甜味、适口性或其他味道的强度可以在线性级别上进行评定，例如，非结构化的(unstructured)或结构化的(structured)直线标度(line scale)，或其他合适的直线标度。在一个实施方式中，该评定标度是10-cm(或任何其他合适长度)的带有“无”和“极强”标示的可视模拟标度。然后通过测量受试者标示部分的长度将以可视的模拟标度报告的所有分级转变为100点标度。Stevenson et al.,Confusing tastes and smells:how odours can influence the perception of sweet and sour taste? Chem.Senses,1999,24:624-635。

[0050] 本文所用的术语“味道”指的是任何味道，包括五种基本的味道(即，甜(sweet)、酸(sour)、咸(salty)、苦(bitter)和鲜味(umami))和诸如酸的(tart)、碱的(alkaline)、涩的(astringent)、浓郁的(tangy)、干的(dry)、猛烈的(sharp)、凉的(cool)、温的(warm)、热的(hot)、炽烈的(burning)、酸性的(acidic)、辛辣的(spicy)、刺激性的(pungent)、醇厚的(kokumi)、薄荷味的(savory)、刺痛性的(tingling)和/或金属性的

(metallic) 味道的其他味道。此类味道包括任何和所有的味道，以及任何和所有的余味。以上列出的并不是本领域技术人员能认知的全部。

[0051] 本文所用的术语“味道修饰物质”或“味道修饰剂”指的是，在服用胃肠道准备组合物（或液体组合物）过程中能够修饰对至少一种味道的感知的任何物质。它们可以用于修饰对味道的感知或可以影响味道体验。术语“修饰”指的是改变、更改、调整、减弱、减少、降低、克制、限制、增强、补充或加强。例如，酸味修饰剂可以修饰对酸味的感知；咸味修饰剂可以修饰对咸味的感知。味道修饰物质可以具有或者不具有其自身的味道。

[0052] 味道修饰物质可以通过调节哺乳动物的味道感受细胞的活性和 / 或味道信号传导通路来起作用。具体地，味道是通过位于味蕾上的感受细胞来感知的。不同的信号传导机制感觉到基本味道咸、酸、甜、苦和鲜。最终在大脑中触发神经冲动，该神经冲动被感受为感受这些基础味道之一。例如，在某些情况下，味道修饰物质可结合味觉感受体，如甜味感受体，从而改变甜味的感知。在其他实施方式中，味道修饰物质可能阻碍味道感受体，如抑制对咸味的感知的咸味感受体。

[0053] 在一些实施方式中，阻碍不期望的味道可增强对另一种味道的感知。例如，通过添加味道修饰物质感知到的增强的甜味感受可以减弱咸味。

[0054] 味道修饰物质改变对味觉的感知的效果可以依赖或可以不依赖于其浓度。味道修饰物质可以单独或与其他味道修饰物质一起使用。当使用两种或更多味道修饰物质时，它们可以叠加作用或协同作用。

[0055] 对味道的感知在个体间可存在差异。例如，对一种味道可能有一种以上的感知，而不论这种味道是基础味道还是另一种味道。例如，可能存在能够被一些个体注意到的许多不同的“咸的”味道。美国专利 No.6015792。

[0056] 本发明的味道修饰物质可以是甜味修饰剂、酸味修饰剂、咸味修饰剂、苦味修饰剂、鲜味修饰剂等。

[0057] 甜味修饰剂的非限定性例子包括：

[0058] (a) 蛋白质：索马甜，莫内林，马槟榔，布拉齐因，潘塔亭，仙茅甜蛋白，七叶树素，神秘果素和蛋白溶菌酶；

[0059] (b) 水溶性甜味剂例如二氢查耳酮、甜菊、甜菊苷、莱鲍迪甙 A(rebaudioside A)，进一步的甜菊糖苷 (steviol glycosides) 例如杜尔可 (dulcoside) 和 / 或甜茶苷 (rubusoside)、甘草甜素 (glycyrrhizin)、二氢黄酮醇 (dihydroflavenol)；糖醇（或多元醇，如山梨醇、甘露醇、麦芽糖醇、木糖醇、甘油、赤藓糖醇、半乳糖醇、氢化异麦芽酮糖、乳糖醇、氢化淀粉水解物、L- 氨基二羧酸氨基烷酸酯酰胺 (L-aminodicarboxylic acid aminoalkenoic acid ester amides)，及其混合物）；单糖，包括但不限于，从丙糖开始的醛糖和酮糖，例如葡萄糖、半乳糖和果糖；通常称为糖的化合物，包括但不限于单糖、双糖和寡糖，例如蔗糖、麦芽糖、乳糖等；碳水化合物和多糖，包括但不限于，聚葡萄糖和麦芽糖糊精；

[0060] (c) 水溶性人造甜味剂，例如可溶性糖精盐，即钠或钙的糖精盐，环磺酸盐，3,4- 二氢 -6- 甲基 -1,2,3- 噁噻嗪 -4- 酮 -2,2- 二氧化物的钠盐、铵盐或钙盐，3,4- 二氢 -6- 甲基 1,2,3- 噁噻嗪 -4- 酮 -2,2- 二氧化物的钾盐 (Acesulfame-K)，糖精的游离酸形式，1,6- 二氯 -1,6- 二脱氧 -β-D- 呋喃果糖基 -4- 氯 -4- 脱氧 -α-D- 半乳糖苷（三氯蔗

糖），6- 甲基 -1,2,3- 噁噻嗪 -4(3H)- 酮 2,2- 二氧化物（安赛蜜 (Acesulfame)），环己基氨基磺酸 (Cyclamatee)，N-(L- 天冬氨酰)-N'(2,2,5,5- 四甲基环戊酰基)1,1- 二氨基乙烷及其相关的化合物，胍盐类甜味剂，二氢查耳酮类甜味剂，甜菊苷，及其生理学上可接受的盐，及其混合物；

[0061] (d) 基于二肽的甜味剂，如由 L- 天冬氨酸衍生的甜味剂，如 L- 天冬氨酰 -L- 苯丙氨酸甲酯（阿斯巴甜），L-α- 天冬氨酰 -N-(2,2,4,4- 四甲基 -3- 硫杂环丁基)-D- 丙氨酰胺水合物（阿力甜），N-[N-(3,3- 二甲基丁基)-L- 天冬氨酰]-L- 苯丙氨酸 1- 甲酯（纽甜），L- 天冬氨酰 -L- 苯基甘油和 L- 天冬氨酰 -L-2,5- 二氢苯基 - 甘氨酸的甲基酯，L- 天冬氨酰 -2,5- 二氢 -L- 苯丙氨酸；L- 天冬氨酰 -L-(1- 环己烯)- 丙氨酸，及其混合物。

[0062] (e) 从天然存在的水溶性甜味剂衍生的水溶性甜味剂，例如普通食糖（蔗糖）的氯代衍生物，例如，氯代脱氧蔗糖衍生物，如氯代脱氧蔗糖或氯代脱氧半乳蔗糖的衍生物，例如，已知产品名称为三氯蔗糖的衍生物；氯代脱氧蔗糖或氯代脱氧半乳蔗糖衍生物的例子包括但不限于：1- 氯 -1'- 脱氧蔗糖；4- 氯 -4- 脱氧 -α-D- 半乳糖吡喃基 -α-D- 果糖 - 呋喃糖苷，或 4- 氯 -4- 脱氧半乳蔗糖；4- 氯 -4- 脱氧 -α-D- 半乳糖吡喃基 -1- 氯 -1- 脱氧 -β-D- 果糖 - 呋喃糖苷，或 4,1'- 二氯 -4,1'- 二脱氧半乳蔗糖；1',6'- 二氯 1',6'- 二脱氧蔗糖；4- 氯 -4- 脱氧 -α-D- 半乳糖吡喃基 -1,6- 二氯 -1,6- 二脱氧 -β-D-- 果糖 - 呋喃糖苷，或 4,1',6'- 三氯 -4,1',6'- 三脱氧半乳蔗糖；4,6- 二氯 -4,6- 二脱氧 -α-D- 半乳糖吡喃基 -6- 氯 -6- 脱氧 -β-D-- 果糖呋喃糖苷，或 4,6,6'- 三氯 -4,6,6'- 三脱氧半乳蔗糖；6,1',6'- 三氯 -6,1',6'- 三脱氧蔗糖；4,6- 二氯 -4,6 二脱氧 -α-D- 半乳糖 - 吡喃基 -1,6- 二氯 -1,6- 二脱氧 -β-D- 果糖呋喃糖苷，或 4,6,1',6'- 四氯 -4,6,1',6'- 四脱氧半乳 - 蔗糖；和 4,6,1',6'- 四脱氧 - 蔗糖，及其混合物。

[0063] 此外，甜味修饰物质的非限定性例子包括欧亚水龙骨甜素 (osladin)，聚波朵苷 A(polypodoside A)，strogin，落葳素 A(selligueanin A)，二氢槲皮素 -3- 乙酸酯，紫苏葶 (perillartin)，夜来香苷 A_{15}(telosmoside A_{15})，periandrin I-V，pterocaryosides，cyclocaryosides，mukuroziosides，反式 - 茴香脑，反式 - 肉桂醛，bryosides，bryonosides，bryonodulcosides，carnosiflosides，scandenosides，绞股蓝皂苷 (gypenosides)，三叶苷 (trilobtain)，根皮苷 (phloridzin)，二氢黄烷醇类 (dihydroflavanols)，苏木 (hematoxylin)，花色素苷 (cyanin)，氯原酸 (chlorogenic acid)，albiziasaponin，夜来香苷 (telosmosides)，gaudichaudioside，罗汉果，hernandulcin，甘草次酸，甘草酸单铵，甘草酸二铵 (licorice glycyrrhizinate)，枳实 (citrus aurantium)，alapyridaine，alapyridaine(N-(1- 羧乙基)-6-(羟甲基) 吡啶鎓 -3- 酚) 的内盐，匙羹藤酸 (gymnemic acid)，洋蓟素 (cynarin)，glupyridaine，吡啶鎓 - 甜菜碱化合物，新橙皮苷二氢查耳酮，海藻糖，香草油树脂 (vanilla oleoresin)，香草醛 (vanillin)，莽那亭 (2- 羟基 -2-(吲哚 -3- 基甲基)-4- 氨基戊二酸）及其衍生物；罗汉果；呋喃酮 (2,5- 二甲基 -4- 羟基 -3(2H)- 呋喃酮）及其衍生物（例如 homofuraneol，2- 乙基 -4- 羟基 -5- 甲基 -3(2H)- 呋喃酮），homofuronol(2- 乙基 -5- 甲基 -4- 羟基 -3(2H)- 呋喃酮和 5- 乙基 -2- 甲基 -4- 羟基 -3(2H)- 呋喃酮），麦芽酚及其衍生物（例如乙基麦芽酚），香豆素和衍生物，γ- 内酯类（例如 γ- 十一烷酸内酯，γ- 壬内酯），δ- 内酯（例如，4- 甲基 -δ- 内酯，马索亚内酯 (massoilactone)，δ- 癸内酯，tuberolactone)，山梨酸甲酯，二

香兰素(divanillin),4-羟基-2(或5)-乙基-5(或2)-甲基-3(2H)呋喃酮2-羟基-3-甲基-2-环戊烯酮,3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮,水果酯和果内酯(如乙酸正丁酯,乙酸异戊酯,丙酸乙酯,丁酸乙酯,丁酸正丁酯,丁酸异戊酯,3-甲基-丁酸乙酯,正己酸乙酯,正己酸烯丙酯,正己酸正丁酯,正辛酸乙酯,乙基-3-甲基-3-苯基缩水甘油酸酯,乙基-2-反式-4-顺式-癸二烯酸酯),4-(对羟基苯基)-2-丁酮,1,1-二甲氧基-2,2,5-三甲基-4-己烷,2,6-二甲基-5-庚烯-1-醛,4-羟基肉桂酸,4-甲氧基-3-羟基肉桂酸,3-甲氧基-4-羟基肉桂酸,2-羟基肉桂酸,香草酸,高香草酸,香草扁桃酸(vanillomandelicacid)和苯乙醛;甘草酸单铵,甘草二铵,枳实,alapyridaine,alapyridaine(N-(1-羧乙基-6-(羟甲基)吡啶鎓-3-醇)的内盐,匙羹藤酸,glupyridaine,吡啶鎓-甜菜碱化合物,纽甜,新橙皮苷二氢查耳酮,塔格糖,海藻糖,与G-蛋白偶联受体(T2Rs和T1Rs)反应的化合物,2-羟基苯甲酸(2-HB),3-羟基苯甲酸(3-HB),4-羟基苯甲酸(4-HB),2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB),2,4-二羟基苯甲酸(2,4-DHB),2,5-二羟基苯甲酸(2,5-DHB),2,6-二羟基苯甲酸(2,6-DHB),3,4-二羟基苯甲酸(3,4-DHB),3,5-二羟基苯甲酸(3,5-DHB),2,3,4-三羟基苯甲酸(2,3,4-THB),2,4,6-三羟基苯甲酸(2,4,6-THB),3,4,5-三羟基苯甲酸(3,4,5-THB),4-羟基苯基乙酸,2-羟基异己酸,3-羟基肉桂酸,3-氨基苯甲酸,4-氨基苯甲酸及其组合。

[0064] 上述天然甜味剂也可以是提取物或这些提取物的浓缩馏分的形式,特别是Thaumatococcus提取物(Katemfe bush),Stevia ssp提取物(特别是Stevia rebaudiana),Swingle提取物(Momordica或Siratia grosvenorii),甘草(licorice root)提取物,还有Glycerrhyzia ssp.(特别是Glycerrhyzia glabra),Rubus ssp.(特别是Rubus suavissimas),柑橘(citrus)提取物,马鞭草棋子(Lippia dulcis)提取物,香草(vanilla)提取物,甜菜(sugar beet)提取物,甘蔗叶香精,这些提取物的相应浓缩馏分。美国专利号No.7851005。美国专利公开号No.20110076239。Kant,Sweet proteins-Potential replacement for artificial low calorie sweeteners,Nutrition Journal2005,4:5.I.Faus,Recent developments in the characterization and biotechnological production of sweet-tasting proteins,Appl.Microbiol.Biotechnol.2000,53:145-151。

[0065] 味道修饰物质可以是水溶性的(即,能够基本或完全溶于水)或非水溶性的(即,在水中表现出差的溶解性或无溶解性)。在一些实施方式中,可能期望控制味道修饰物质的释放速率。可根据胃肠道准备组合物的类型及其消化时间期望具有不同的释放速率。在一些实施方式中,释放速率可基于味道修饰物质在水中的溶解度,或基于包含味道修饰物质的组合物的配方。

[0066] 味道修饰物质可以单独使用或作为组合物的一部分使用,并且以本领域熟知的任何合适的形式存在,包括但不限于游离形式、喷雾干燥形式、粉末、小珠、液体、固体、溶液、乳液、分散体、被包封的形式、胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、小球剂、固体混合物、树胶、锭剂、在液相中的分散体、糊剂、提取物、馏分或从自天然资源得到的分离物及其混合物。

[0067] 根据常规制药技术,含有味道修饰物质的组合物可以含有至少一种药物载体。该载体可根据组合物的形式而采取多种形式。例如,对于液体口服制剂,如悬浮剂、酏剂和溶液,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等。对于固体

口服制剂，如粉剂、胶囊剂和片剂，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。

[0068] 基于含味道修饰物质的组合物的重量，味道修饰物质的量可以是约 0.01％至约 100％、约 0.1％至约 90％、约 1％至约 80％、约 5％至约 70％、约 5％至约 60％、约 5％至约 50％、约 5％至约 40％，或约 5％至约 30％的范围。

[0069] 味道修饰物质可以在受试者（例如，患者的）口中停留约 5 秒至约 30 分钟、约 10 秒至约 20 分钟、约 15 秒至约 10 分钟、约 30 秒至约 5 分钟、约 1 分钟至约 5 分钟、约 2 分钟至约 10 分钟、约 1 分钟至约 3 分钟。含有味道修饰物质的组合物可崩解或溶解在受试者的口中。味道修饰物质可以施加至受试者的舌头上。味道修饰物质（或含有味道修饰物质的组合物）也可以咀嚼。

[0070] 神秘果素被认为同时是一种甜味修饰剂和一种酸味修饰剂。本发明中，神秘果素可来自神秘果、神秘果的果肉、神秘果果粒、神秘浆果、神秘浆果提取物、冷冻的神秘浆果、冷冻的神秘浆果提取物、脱水的神秘浆果、粉末状神秘果、神秘果片剂、神秘果胶和神秘浆果糖果。神秘果素也可以产自任何合适的转基因细胞或生物体，包括但不限于，大肠杆菌、酵母、植物（如烟草、莴、番茄等）、昆虫细胞和哺乳动物细胞。

[0071] 神秘果素还可以使用下述文献中描述的方法制备：美国专利公开号 No.20090205068；美国专利号 No.5886155；Theerasil et al.,Complete Purification and Characterization of the Taste-modifying Protein,Miraculin,from Miracle Fruit,J.Biol.Chem.1988,Vol.263,No.23:11536-11539；Chen et al.,The Sour Taste-Modifying Protein(Miraculin),Tyrosinase Inhibitors and Antioxidants from Synsepalum dulcificum,Current Nutrition&Food Science,2009,5,172-179；Matsuyama et al.,2009,Functional expression of miraculin,a taste-modifying protein in Escherichia coli,J.Biochem.145(4):445－50；Sun et al.,Functional expression of the taste-modifying protein,miraculin,in transgenic lettuce,FEBS Lett.2006,580(2):620－6；Kato et al.,Molecular Breeding of Tomato Lines for Mass Production of Miraculin in a Plant Factory.J.Agric.Food Chem.2010,58(17):9505－10。

[0072] 本发明的胃肠道准备组合物是口服施用，并且可以被用于准备胃肠道的任何部分，包括但不限于食道、胃、肠如小肠和包括盲肠、结肠和直肠的大肠。

[0073] 肠道准备组合物，也被称为肠道清洁剂、清肠组合物泻剂、泻药和灌肠剂，经配制用于肠道的快速清空和短期使用的目的。肠道准备组合物包括，例如，结肠泻剂和结肠清洁组合物。

[0074] 本发明的胃肠道准备组合物可以是等渗透压的或高渗透压的。胃肠道准备组合物可以含有一种或多种电解质。胃肠道准备组合物可以含有至少一种盐，包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐、铵盐或其混合物。例如，盐可以是氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、硫酸钠、磷酸钠或其混合物。准备组合物可以包含至少一种碱金属盐，和／或至少一种碱土金属盐。碱金属可以是钠、钾等。碱土金属可以是镁、钙等。

[0075] 所述胃肠道准备组合物可以包含至少一种磷酸钠。所述组合物可含有各种比例的一元和二元的磷酸钠。

[0076] 本发明的胃肠道准备组合物中盐的浓度可以根据盐的类型和其它因素而变化。例如，1L 的准备组合物可包含大于约 0.2g、大于约 0.5g、大于约 1g、大于约 2g、大于约 3g、大于约 5g、小于约 10g、小于约 9g、小于约 7.5g、小于约 7g、小于约 5g、小于约 4g、小于约 2g、小于约 1.5g 的盐。

[0077] 所述胃肠道准备组合物可包含聚乙二醇 (PEG)。该 PEG 可以包括任何食品级或药用级聚乙二醇。PEG 的平均分子量可以是大于约 900、大于约 2000、大于约 2500、小于约 4500 或在约 3000 至约 8000 之间。例如，它可以是 PEG4000 或 PEG3350。PEG 也可以是低分子量的 PEG 聚合物（如 PEG400）。用于本发明的组合物中的 PEG 可包含一种 PEG，或两种或更多种不同的 PEG。

[0078] PEG 在本发明的胃肠道准备组合物中的浓度可以不同。1L 本发明的胃肠道准备组合物可含有大于约 90g、大于约 100g、小于约 250g、小于约 150g、小于约 140g 或小于约 125g 的 PEG。例如，本发明的组合物可包含 100g 或 125g/L 的 PEG。

[0079] 所述胃肠道准备组合物可以在一段时间内给药，范围从约 30 分钟至约 3 天、从约 1 小时至约 24 小时、从约 2 小时至约 12 小时或从约 1 小时至约 4 小时。给药时间可以是连续的或不连续的。在不连续给药中，可以在进行诊断、治疗或外科手术程序的前夜施用部分所述组合物，例如约一半组合物，组合物的剩余部分在程序的当天施用。在诊断、手术或治疗程序的当天，和 / 或在该程序的前日（一日或数日），制剂组合物可以每天一次或数次施用，这取决于各种因素，如程序、要求清洁的程度、患者的状况（例如，存在并发性肠病症如便秘）。

[0080] 患者可以在每次服用胃肠道准备组合物之前服用味道修饰物质，或者可以仅在服用该准备组合物的某部分之前服用味道修饰物质。

[0081] 胃肠道准备组合物可以是液体或固体。

[0082] 当为液体（例如，溶液）时，要施用的胃肠道准备组合物的剂量或体积将取决于所治疗的患者。例如，在治疗小孩时较小剂量或体积的准备溶液是合适的，而对成年患者较大体积的准备溶液是合适的。当胃肠道准备组合物是液体时，准备组合物的施用体积可以是约 0.1L 到约 5L、约 0.2L 到约 4.5L、约 0.5L 到约 4L、约 1L 到约 4L、约 1L 到约 3L 或约 1.5L 到约 2L 的范围。可以要求患者服用完所有的胃肠道准备组合物，或者可以要求服用准备组合物直至，例如，直肠的流出物是干净的。

[0083] 当胃肠道准备组合物是溶液时，它可以具有任何合适的渗透压，例如，大于约 330mOsmol/kg，大于约 350mOsmol/kg，大于约 400mOsmol/kg，大于约 460mOsmol/kg，小于约 600mOsmol/kg，小于约 550mOsmol/kg，小于约 500mOsmol/kg，小于约 470mOsmol/kg。

[0084] 胃肠道准备组合物还可以是浓缩组合物，例如，干燥形式（例如，粉末、片剂、颗粒或任何其它合适的物理形式）或液体形式（例如，糖浆、悬浮液或乳液）。成品组合物的液体组分的主体不存在于浓缩物中，从而降低重量、体积、储存和运输成本，同时相对于最终的稀释组合物增长了浓缩物的保藏期。在制备随时施用的组合物时，该浓缩物组合物可用任何合适的液体，例如水、茶等，进行稀释。

[0085] 市售的胃肠道准备组合物的非限定性例子包括，但不限于，Colyte,GoLYTELY,NuLytely,TriLYTE,Half-Lytely,MoviPrep 和 MiraLax,GlycoLax,Fleet Phospho-soda,Visicol,OsmoPrep,Fleet,Fleet Enema,Lo-So Prep,GlycoPrep C 和 Magnesium Citrate。

美国专利公开号Nos.20100196513和20040170698。Technology Status Evaluation Report:Colonoscopy Preparation,GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY200969(7):1201-1209。

[0086] 本发明的方法还可以包括对患者服用额外的物质。例如,在某些临床应用中为增加功效,肠兴奋剂如比沙可啶(biscodyl)或抗坏血酸,或其他已知的具有泻药性能的药剂可适当地与这些组合物一起给药。

[0087] 按照常规制药技术,胃肠道准备组合物可含有至少一种药物载体。根据期望施用的准备物的形式,所述载体可以采取多种形式。例如,对于诸如悬剂、酏剂和溶液的液体口服准备物,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等。对于诸如粉剂、胶囊和片剂的固体口服准备物,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。在一些实施方式中,所述组合物可包含任选的添加剂,如抗氧化剂、氨基酸、咖啡碱、乳化剂、矿物质、微量元素、植物化学物质(“植物营养素”)、稳定剂、增稠剂、药剂、维生素类或其混合物。

[0088] 胃肠道准备溶液(或液体组合物)的pH值可使用常规的实验室技术来测量,例如用pH计、pH传感器、pH指示剂、pH试纸等。在某些实施方式中,也可以根据对溶液成分的了解来计算pH值。

[0089] 胃肠道准备溶液可以用至少一种无机酸或有机酸酸化,包括但不限于,柠檬酸、乙酸和抗坏血酸、磷酸、苹果酸、琥珀酸、甲酸、富马酸、马来酸、己二酸、丁酸、葡糖酸、乳酸、草酸、酒石酸及其混合物,或其他允许的食用酸。

[0090] 胃肠道准备溶液的pH值也可以用化合物调节,包括但不限于,氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、二氧化碳及其混合物。

[0091] 当调节组合物的pH值时,该pH值可以增加或减少至少约0.05个pH值单位、至少约0.1个pH值单位、至少约0.15个pH值单位、至少约0.2个pH值单位、至少约0.3个pH值单位、至少约0.4个pH值单位或至少约0.5个pH值单位。

[0092] 本发明的方法可用于哺乳动物,优选人。哺乳动物包括,但不限于,灵长类动物、猿类,家养动物,如猫科或犬科,农场动物,例如但不限于牛、马、公山羊、绵羊和猪,科研动物,如小鼠、大鼠、兔子、山羊、羊、猪、狗、猫等。

[0093] 用于实施本发明的具体方面的下列实施例仅出于例示目的,而非旨在以任何方式限制本发明的范围。

[0094] 实施例1

[0095] 十一个受试者参加了品尝实验。所有受试者都都不吸烟,且味道感知方面没有任何已知异常。受试者均没有使用会改变味道感知的任何药物。

[0096] 用市售的结肠准备物NuLytely(Braintree Laboratories Inc)制备各种品尝溶液(以下1-3号)。该NuLytely准备物根据药品说明书用饮用水进行混合。根据制造商的处方信息,NuLytely粉末含有420g聚乙二醇3350(PEG-3350)、5.72g碳酸氢钠、11.2g氯化钠和1.48g氯化钾。当用水加至4L体积时,该溶液含有31.3mmol/L的PEG-3350、65mmol/L的钠、53mmol/L的氯、17mmol/L的碳酸氢根和5mmol/L的钾。1号样品仅含有NuLytely准备物;2号样品含有NuLytely准备物和随NuLytely粉末所附的调味包中的组分(由制造商提供)。在品尝实验的当天每种样品制备32盎司并测量每种样品的pH值。将样品冷冻保存直至品尝实验开始。

[0097] 使用数字防水 pH 计，HM Digital pH 计 PH-200，测量样品 pH 值。pH 计用 General Hydroponics 生产的标准 pH7.0 参比溶液进行校准。该设备在测量前校准。

[0098] 在实验开始前 5 分钟重新测量每个样品的 pH 值。pH 值与样品制备时相比没有变化。溶液不含沉淀。

[0099] 用市售的调味包将 3 号品尝样品的 pH 值调节至 4.8。这种调味包是无糖的柠檬味包，Kool-Aid 不加糖的软饮料混合物 (Kraft)。根据制造商的包装说明书，调味包中的粉末含有柠檬酸、磷酸钙、麦芽糊精、盐和小于 2％的天然香料和防腐剂。除了柠檬味包，还将 1.8ml 市售的柠檬提取物 (McCormick&Co 公司) 加至 4L 的 NuLytely 准备混合物中。柠檬提取物含有酒精、水和柠檬油。在加入所有组分后再次测量 pH 值并确定保持 pH 值为 4.8。

[0100] 1 号 :没有调味包的原始 Nulytely 准备物 pH 值 8.0

[0101] 2 号 :带有调味包的 Nulytely 准备物 pH 值 8.0

[0102] 3 号 :带有柠檬粉和柠檬提取物的 Nulytely 准备物 pH 值 4.8

[0103] 品尝实验

[0104] 十一位受试者每人接受 2 盎司样品并品尝它。他们从 1 号样品开始，接着是剩余的 2 至 3 号样品。

[0105] 3 号品尝样品在有神秘浆果片剂的情况下品尝。给予受试者一片 Mberry 神秘果片剂 (每份 400mg，由 My M Fruit LLC 公司分销)。Mberry 片剂含有神秘果粉和玉米淀粉。按照包装说明并将该片剂置于受试者的舌头上，并使其在 5 分钟内在口中溶解。在每片片剂完全溶解后，给予受试者 2 盎司的品尝样品。

[0106] 对于 1-3 号的每种品尝样品，由受试者在咸味方面对样品进行评定。每位受试者充当其自身的对照。每种样品的评定级别是从 0 到 10。对于咸味，0 是最不咸及 10 是非常咸。

[0107] 受试者品尝每个样品两次并每次均对咸味进行评定。所有的评定记录在数据收集表中，并保持对其他受试者不可见。

[0108] 从所有 11 个受试者收集数据表。计算咸味的平均级别。参见表 2 和图 1。

[0109] 表 2

[0110]

	1 号 Nulytely	2 号 Nulytely /带有调味包	3 号 Mberry /柠檬粉和柠檬提取物
咸味	5.4	4.2	1.9

[0111] 结果

[0112] 准备溶液的咸味在使用神秘浆果后显著降低。

[0113] 实施例 2

[0114] 该研究将涉及目前市场上的标准 PEG 结肠镜检查准备物，并加入含有柠檬酸的无糖柠檬味包。在服用准备物之前，患者在他们的舌头上溶解冻干的神秘果片剂，这将影响患者的味道感知。

[0115] 患者筛选

[0116] 定于结肠镜检查筛选的患者将被考虑用于该研究。患者之前可以经历或没有经历结肠镜检查。在味觉上的有任何异常或功能障碍的患者将被排除在该研究之外。同样，排除标准还包括曾有过结肠、小肠或胃手术的患者，因为这可能会改变患者耐受准备物的能力。诊断为口干、口腔干燥症等的患者将被排除在该研究之外。用于进行结肠镜检查的指示不应是针对具体的诊断病症，而应是出于筛选或监测目的而指示的。具有具体胃肠道病症的患者将被排除在该研究之外。

[0117] 研究设计

[0118] 在结肠镜检查前至少一个星期，服用血液稀释剂如香豆定 (Coumadin)、氯吡格雷 (Plavix) 的患者必须联系处方提供者（例如，医师）以获准停止用药。

[0119] 在结肠镜检查程序前 3 天，要求患者停止服用所有的草药补充剂、维生素和铁剂；除了如上所述的血液稀释剂外，继续服用他们的日常处方药；不吃生的水果或生的蔬菜（煮熟或灌装水果 / 蔬菜是允许的）；不吃玉米、豌豆、种子、爆米花或坚果。

[0120] 在此程序前 1 天，如果需要，混合 4L Colyte 并冷冻。注意，一旦混合后 Colyte 必须在 24 小时内摄入。在下午 6 点前不允许患者开始饮用 Colyte。要求患者全天只能饮用清洁液体，包括早餐、午餐和晚餐。没有固体食物、可以有奶类或酒。不允许红色的或紫色的。患者可以摄入苹果汁、蔓越莓或葡萄汁、冰棍、果冻、意大利冰、姜汁、雪碧、黑咖啡或茶、佳得乐。患者需要在上午 11 点至下午 5 点之间每小时饮用 8 盎司清洁液体。

[0121] 下午 6 时，患者饮用一杯 8 盎司的 Colyte。在舌头上加上调味包或溶解神秘果片剂之前，要求患者完成一份评定 Colyte 准备物的甜味、咸味和适口性的调查问卷（图 2）。

[0122] 在完成图 2 中的调查问卷后，患者将调味包加至剩余的 Colyte 准备物中并混合均匀。然后患者将神秘浆果片剂放于口中，并使其在 3 至 5 分钟内在舌头上溶解。该片剂不能咀嚼。在被要求服用准备物期间，患者每 30 分钟重复在舌头上溶解片剂的过程。

[0123] 患者饮用新混合的首份 8 盎司准备物，然后完成评定该准备物的甜味、咸味和适口性的第二份患者调查问卷（图 3）。

[0124] 患者持续每 10 分钟饮用一份 8 盎司的准备物，直到服用了 4L Colyte 准备物的一半。剩下的一半准备物在次日进行程序前 5 小时饮用。服用一半制剂可能需要每 30 分钟服用 1 至 4 片神秘果片剂。

[0125] 在该程序当天，在程序前 5 小时，患者在 3-5 分钟内在舌头上溶解神秘果片剂，然后饮用 8 盎司的 Colyte。每 10 分钟重复一次直至服用完全部 Colyte。

[0126] 使患者完成准备后的问卷调查（图 4）。在结肠镜检查前 2 小时，患者口中不允许有任何物质，即便是清洁液体。

[0127] 在结肠镜检查程序的早晨，要求患者不服用利尿剂或糖尿病药丸。其他医学处方必需的处方药可在前结肠镜检查前至少 2 小时用一小口水服用。患者需要一个 18 岁或以上的成年人驾车并陪回家。

[0128] 内镜评估

[0129] 通过要求在门诊胃镜检查处的主治肠胃病学家紧接经设计用于评估结肠黏膜可视化质量的程序后立即填写调查问卷，来评估洗肠的质量。内镜检查的可视性将用于评估结肠中气泡的量和结肠准备物的适当性 (adequacy)。要求内镜医师不询问患者关于他们的肠道准备物的细节。

[0130] 调查问卷要求内镜医师评估可视化的质量，如 S.Tongprasert et al.,Improving Quality of Colonoscopy by Adding Simethicone to Sodium Phosphate Bowel Preparation,World Journal of Gastroenterology,2009,15(24):3032-3037and J.Johanson et al.,A Randomized,Multicenter Study Comparing the Safety and Efficacy of Sodium Phosphate Tablets with2L Polyethylene Glycol Solution Plus Bisacodyl Tablets for Colon Cleansing,American Journal of Gastroenterology,2007;102:2238-2246 之前所示。可视化和洗肠的整体质量基于 (1) 在过程中观察到的粪便的量（液体、半固体或固体）和 (2) 在过程中观察到的“结肠内容”（包括结肠腔中的所有液体、半固体和固体物质）的量，而非仅是粪便。内镜医师评估可视化如下：“优”是指“少量的清液，可见 >90％的黏膜，充分可视化需要最少抽吸”；“良”是指“残余液体粪便，可见 >90％的黏膜，充分可视化需要显著抽吸”；“合格”是指“一些颗粒物质，可见 >90％的黏膜，可被抽吸和 / 或清洗的液体和半固体粪便的混合物”；“差”是指“大量的颗粒物或固体粪便，可见 <90％的黏膜，半固体和固体粪便的混合物，其不能被抽吸和 / 或清洗”；及“不可接受”是指“固体粪便贯穿结肠”。

[0131] 还要求内镜医师评估他们从结肠中抽吸流体和粪便所用的时间和清洗结肠以清洁黏膜所用的时间相对于总的检查时间的量。内镜医师在 4 个级别的量度上相对于总的检查时间评估抽吸和清洁所用的时间：“0”是指“几乎不花费时间，小于总检查时间的 2％”；“1”是指“花费的时间最小，总检查时间的 2％ -8％”；“2”是指“花费一些时间，总检查时间的 8％ -15％”；和“3”是指“花费大量时间，大于总检查时间的 15％”。

[0132] 还对结肠五个区域（直肠乙状结肠，降的，横的，升的，和盲肠）的气泡量进行评估。如 S.Tongprasert et al.,Improving Quality of Colonoscopy by Adding Simethicone to Sodium Phosphate Bowel Preparation,World Journal of Gastroenterology,2009,15(24):3032-3037 之前所示，管腔内气泡的量将被分为四个等级：“0”是指“没有或最少的分散气泡”；“1”是指“气泡覆盖至少一半管腔直径”；“2”是指“气泡覆盖管腔圆周”；及“3”是指“气泡充满整个管腔”。

[0133] 对结肠镜检查的成功率、结肠镜检查的总时长和内镜医师的满意度进行评估并在两组间进行比较。通过 4 个级别的量度的自我评定调查问卷来评估内镜医师对气泡和结肠准备物的适当性的满意度：“0”是指“非常差”；“1”是指“差”；“2”是指“好”；及“3”是指“非常好”。

[0134] 结果

[0135] 这项研究的结果表明，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备物的患者比单独服用准备物的患者更好的满足了肠道准备的要求。这些结果也表明，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者的结肠镜检查比单独服用准备物的患者的的结肠镜检查更成功。

[0136] 耐受性和满意度

[0137] 在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者报告称，与只服用胃肠道准备溶液的患者相比（如平均 3 升），他们在准备期间摄入了明显更多体积（如平均 3.9 至 4 升）的液体。两种准备方法的总体耐受性也不同。

[0138] 在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者不仅满意度比单独服用准备

物的患者高，而且，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者评定准备物为甜且适口的，而单独服用准备物的患者评定准备物为难吃且咸的。此外，内镜医师还评定，与在没有神秘浆果片剂时服用准备物的患者相比，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者的结肠镜检查更令人满意。数据使用标准的统计标准进行分析。

[0139] 结肠黏膜的内镜评价

[0140] 进行结肠镜检查的内镜医师报告，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者和单独服用准备物的患者之间，在结肠黏膜的可视化质量上存在差别。在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者组的结肠黏膜的质量显著好于单独服用准备物的患者组。这些内镜医师报告，与单独服用准备物的患者相比，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者具有更清晰的结肠黏膜可视性。他们还报告，前组患者的结肠区域中的腔内气泡比后组患者少，并且从结肠抽吸液体和粪便并清洗结肠以清洁黏膜所花费的时间更少。与单独服用准备物的患者相比，在具有神秘浆果片剂时服用胃肠道准备溶液的患者完成的结肠镜检查的成功率更高，且完成结肠镜检查所需的时间更短。

[0141] 实施例 3

[0142] 年龄为 30 至 55 岁的四个受试者参加了品尝实验。其中有三个男性和一个女性，且没有已知的味道感知方面的异常。所有受试者均不吸烟。所有受试者均没有服用改变味道感知的任何药物。

[0143] 用市售的结肠准备物 HalfLytely(Braintree Laboratories Inc 公司）制备多个品尝溶液（下列 1-6 号）。根据包装说明书用饮用水混合 HalfLytely 准备物。在品尝实验中没有使用由制造商提供的调味包。

[0144] 每个样品 16 盎司在品尝实验前的晚上准备好并测量每个样品的 pH 值。该样品冷冻保存过夜直至品尝实验开始。

[0145] 使用数字防水 pH 计，HM Digital pH 计 PH-200，测量样品的 pH 值，该 pH 计带有以下设置：

[0146] • pH 值范围 :0-14

[0147] • 温度范围 :0-80℃ ;32-176° F

[0148] • 分辨率 :0.01pH ;温度分辨率为 0.1℃ /F

[0149] • 精度 :+/-0.02pH ;温度精度为 +/-2%

[0150] • 校准 :带有数字微调的数字自动校准（一点）

[0151] • 电极 :可更换玻璃电极和参比管电极

[0152] • 外壳 :IP-67 防水（潜水 ;漂浮）

[0153] • 电源 :3×1.5V 纽扣电池

[0154] • 尺寸 :18.5×3.4×3.4cm

[0155] • 重量 :96.4g(3.4 盎司）

[0156] pH 计用 General Hydroponics 生产的标准 pH7.0 参比溶液进行校准。该设备在测量前校准。

[0157] 在品尝实验的当天，在开始实验前 5 分钟再次测量每个样品的 pH 值。pH 值与前夜样品制备时没有差别。该溶液在过夜储存后不含沉淀。

[0158] 品尝样品的 pH 值用市售的无糖的柠檬味调味包，Kool-Aid 不加糖的软饮料混合

物 (Kraft),进行调节。根据制造商的包装说明书,调味包中的粉末含有柠檬酸、磷酸钙、麦芽糊精、盐和小于 2%的天然香料和防腐剂。必要时,将 Kool-Aid 粉末加至品尝样品中直至达到所需的 pH 值。六个品尝样品各自的 pH 值如下所示 :

[0159]

1 号无 Kool-Aid 粉末加入的原始准备物 pH 8.0

2 号品尝样品 pH 7.0

3 号品尝样品 pH 6.0

4 号品尝样品 pH 5.0

5 号品尝样品 pH 4.0

6 号品尝样品 pH 3.0

[0160] 品尝实验

[0161] 没有神秘浆果

[0162] 四个受试者每人接受 2 盎司样品并品尝。他们从上述碱性最强的溶液 (1 号样品, pH8) 开始,接着是余下的 2 至 6 号溶液。然后由受试者在甜味、咸味和整体适口性方面对样品进行评定。每位受试者以自身作为对照。

[0163] 使用从 0 到 10 的级别评定每个样品。对于甜味,0 是最不甜,10 是非常甜 ;对于咸味,0 是最不咸,10 是非常咸 ;对于适口性,0 是最不适口,10 是最适口。

[0164] 受试者对每个样品品尝两次并每次均对甜味、咸味和整体适口性进行评定。所有的评定记录在数据收集表中,并保持对其他受试者不可见。

[0165] 该实验部分进行了 20 分钟。

[0166] 从所有四个受试者收集数据表。计算四个受试者对每种品尝样品在三个类别 (甜味、咸味和整体适口性) 上各自的平均评定 (表 3 和图 5)。

[0167] 表 3

[0168]

	pH8	pH7	pH6	pH5	pH4	pH3
甜味	0	0	0	0.5	0.75	1
咸味	6.75	7.75	7	6.25	5.5	4.6
适口性	1.5	1.25	2.25	2.75	3	3

[0169] 具有神秘浆果

[0170] 然后,给予四个受试者由Great Green Miracle Fruit Farm Ltd公司生产的神秘果片剂 (每份 600 毫克)。神秘果片剂包含以下 :干的神秘果果肉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、磷酸氢钙和硬脂酸镁。

[0171] 按照包装说明,将神秘果片剂置于受试者的舌头上,并让其在 5 分钟内在口中溶解。

[0172] 在每个片剂完全溶化后,如上所述再次进行六个品尝样品的品尝。给予受试者 2

盎司的品尝样品并根据甜味、咸味或整体适口性对样品进行评定。在此实验部分中使用同样的 1-10 级别。记录评级并保持对其他受试者不可见。

[0173] 该实验部分进行了 20 分钟。

[0174] 从全部四个受试者收集数据表。再次计算四个受试者对每种品尝样品在三个类别（甜味、咸味和整体适口性）上各自的平均评定（表 4 和图 6）表 4

[0175]

	pH8	pH7	pH6	pH5	pH4	pH3
甜味	0	0	1	5.5	7.75	9.5
咸味	6.25	7	6	2.5	2.5	2
适口性	1.5	1.5	2	7	5.75	3

[0176] 结果

[0177] 在酸性环境下，准备溶液的整体适口性在使用神秘浆果片剂后大幅提高。在具有神秘浆果时，pH5 的溶液被认为是最适口的准备溶液。

[0178] 在使用了神秘浆果后，准备溶液的咸味显著减少，pH 为 3-5 的溶液被认为是最不咸的。

[0179] 在酸性环境下，准备溶液的甜味在使用神秘浆果片剂后大幅提高。在具有神秘浆果时，pH3 的溶液被认为是最甜的。

[0180] 实施例 4

[0181] 十一个受试者参加了品尝实验。所有受试者均不吸烟，且没有已知的味道感觉方面的异常。受试者均没有使用改变味道感知的任何药物。

[0182] 用市售的结肠准备物，HalfLytely(Braintree Laboratories Inc 公司），准备多个品尝溶液（如下 1-4 号）。根据包装说明书，HalfLytely 准备物用饮用水进行混合。根据制造商的处方信息，NuLytely 粉末含有 420g 聚乙二醇 3350(PEG-3350)、5.72g 碳酸氢钠、11.2g 氯化钠和 1.48g 氯化钾。当用水加至 4L 体积时，该溶液含有 31.3mmol/L 的 PEG-3350，65mmol/L 的钠，53mmol/L 的氯，17mmol/L 的碳酸氢根和 5mmol/L 的钾。

[0183] 1 号样品仅含有 NuLytely 准备物；2 号样品含有 NuLytely 准备物和 NuLytely 粉末随附的调味包中的组分（由制造商提供）。

[0184] 每种样品在品尝实验的当天制备 32 盎司并测量每种样品的 pH 值。将样品冷冻保存直至品尝实验开始。

[0185] 使用数字防水 pH 计，HM Digital pH 计 PH-200，测量样品 pH 值。pH 计用 General Hydroponics 生产的标准 pH7.0 参比溶液进行校准。该设备在测量前校准。

[0186] 在实验开始前 5 分钟重新测量每个样品的 pH 值。与样品制备时的 pH 值没有差别。溶液不含沉淀。

[0187] 3 号和 4 号品尝样品的 pH 值用市售的调味包调节至 4.8。该调味包是无糖的柠檬味调味包，Kool-Aid 不加糖的软饮料混合物 (Kraft)。根据制造商的包装说明书，调味包中的粉末含有柠檬酸、磷酸钙、麦芽糊精、盐和小于 2％的天然香料和防腐剂。对于 3 号样品，除了柠檬味调味包，还将 1.8ml 市售的柠檬提取物 (McCormick&Co 公司）加至

4L 的 NuLytely 准备混合物中。对于 4 号样品，除了柠檬味调味包，还将 1.8ml 柠檬提取物 (McCormick&Co 公司）和 1.8ml 市售的橙子提取物 (McCormick&Co 公司）加至 4L 的 NuLytely 准备混合物中。柠檬提取物 (McCormick&Co 公司）含有酒精、水和柠檬油；橙子提取物 (McCormick&Co 公司）含有酒精、水和橙子油。在加入所有组分后再次测量 3 号和 4 号品尝样品的 pH 值并确定保持 pH 值为 4.8。

[0188]

1 号：没有调味包的原始 Nulytely 准备物 pH 值 8.0

2 号：具有调味包的 Nulytely 准备物 pH 值 8.0

3 号：具有柠檬粉和柠檬提取物的 Nulytely 准备物 pH 值 4.8

4 号：具有柠檬粉和柠檬/橙子提取物的 Nulytely 制剂准备物 pH 值 4.8

[0189] 品尝实验

[0190] 十一位受试者每人接受 2 盎司样品并品尝。他们开始用 1 号样品，接着是余下的 2 至 4 号的溶液。

[0191] 3 号和 4 号品尝样品在具有神秘浆果片剂的情况下品尝。给予受试者由 My M Fruit LLC 公司分销的 Mberry 神秘果片剂（每份 400 毫克）。Mberry 片剂含有神秘果粉末和玉米淀粉。按照包装说明，将该神秘果片剂置于受试者的舌头上，并让其在 5 分钟内在口中溶解。在每个片剂完全溶解后，给予受试者 2 盎司的品尝样品。

[0192] 对于每种品尝样品，由受试者在甜味和整体适口性方面对样品进行评定。每位受试者都作为自身的对照。使用从 0 到 10 的级别评定每种样品。对于甜味，0 是最不甜，10 是非常甜；对于整体适口性，0 是最不适口，10 是最适口的。

[0193] 受试者对每种样品品尝两次并在每次都对甜味和整体适口性进行评定。所有的评定都记录在数据收集表中，并保持对其他受试者不可见。

[0194] 从全部 11 个受试者收集数据表。计算 11 个受试者对每种品尝样品在两个类别（甜味和整体适口性）上各自的平均评定。参见表 5 和图 7。

[0195] 表 5

[0196]

	1 号 Nulytely	2 号 Nulytely/ 提供有混合物	3 号 M Berry 柠檬	4 号 M Berry 柠檬/橙子
甜味	0.8	2.5	6.7	6.6
适口性	2.9	3.3	7.1	7.5

[0197] 结果

[0198] 在酸性环境（例如本实验中 pH 值 4.8）下，准备溶液的整体适口性和甜味在使用神秘浆果片剂后显著提高。

[0199] 本发明的范围不限于上文具体示出和上文描述的内容。本领域技术人员理解，对于材料、构造、结构和尺寸的描述性例子存在合适的替代物。在本发明的说明书中引用和讨

论了包括专利和各种出版物在内的大量参考文献。提供这些参考文献的引用和讨论仅是为了使本发明的描述清楚，但不是承认任何参考文献都是本文描述的发明的现有技术。本说明书中所有引用和讨论的参考文献其全部内容通过引用合并于此。本文描述的内容的变化、改变和其他实施例对于本领域普通技术人员来说都是显而易见的，而没有脱离本发明的精神和范围。尽管已经显示和描述了本发明的某些实施方式，但本领域技术人员显然可以做出各种变化和更改，而不脱离本发明的精神和范围。前述说明书和附图中描述的内容仅用于例示说明，而不作为限制。

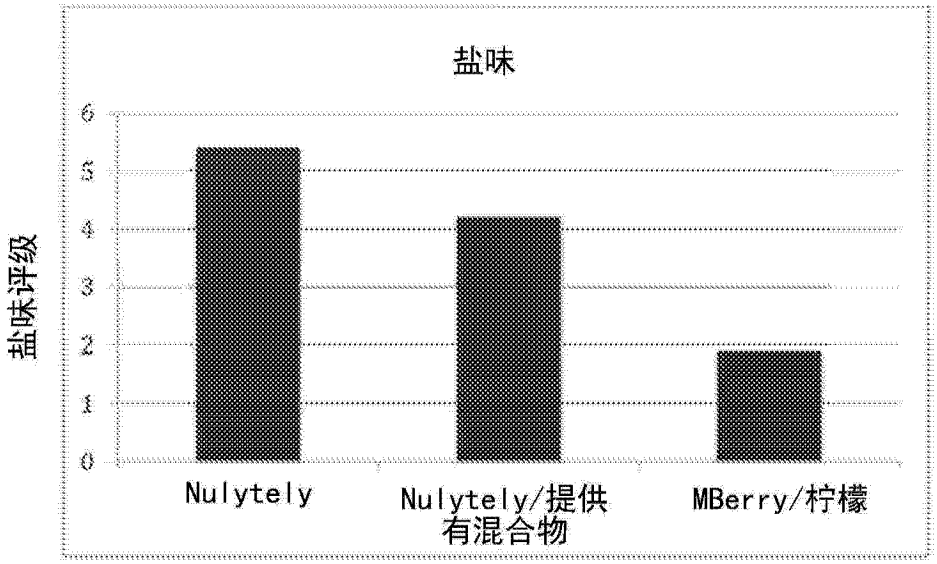


图 1

在加入调味包和使用奇异果之前的患者调查问卷

1. 请在以下0-100的级别上对准备物的甜味进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

2. 请在以下0-100的级别上对准备物的盐味进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

3. 请在以下0-100的级别上对准备物的适口性进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

图 2

在使用奇异果和加入调味包后的患者调查问卷

1. 请在以下0-100的级别上对准备物的甜味进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

2. 请在以下0-100的级别上对准备物的盐味进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

3. 请在以下0-100的级别上对准备物的适口性进行评定

0----10----20----30----40----50----60----70----80----90----100

图 3

准备后患者的调查问卷
（在准备完成后完成）

1. 请示出你完成的准备的百分数

0% ----------25%----------50%----------75%----------100%

2. 在准备完成后你剩余多少浆果片剂

1 2 3 4 5 6

3. 你认为使用调味包和奇异果有助于你完成准备么？

是 否

图 4

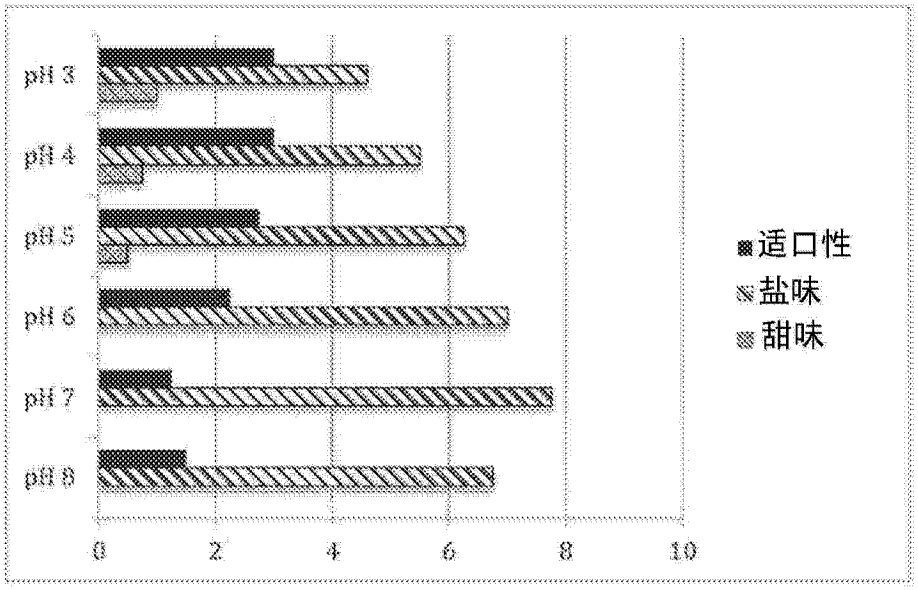

pH 3
pH 4
pH 5
pH 6
pH 7
pH 8
0
2
4
6
8
10
适口性
盐味
甜味
适口性、盐味或甜味评定

图 5

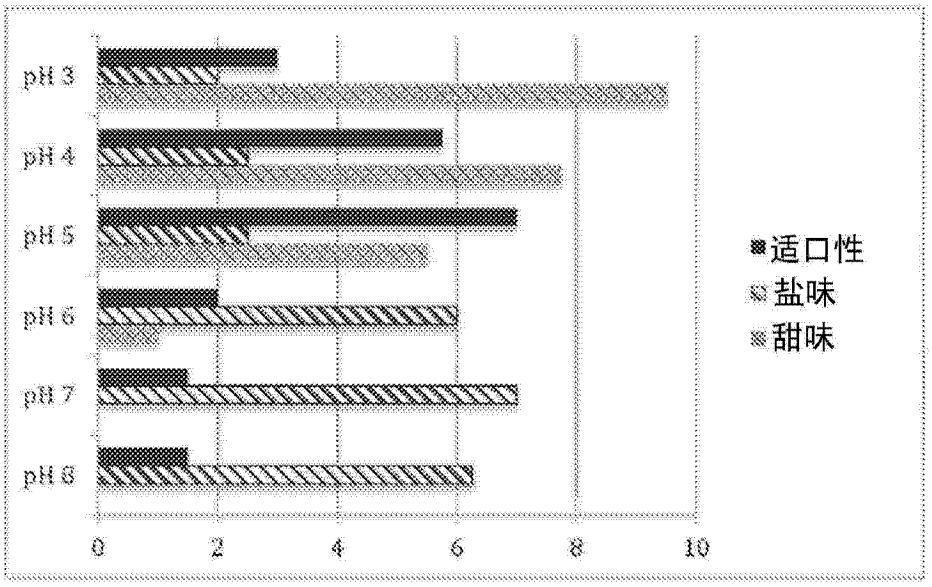

pH 3
pH 4
pH 5
pH 6
pH 7
pH 8
0
2
4
6
8
10
适口性
盐味
甜味
适口性、盐味或甜味评定

图 6

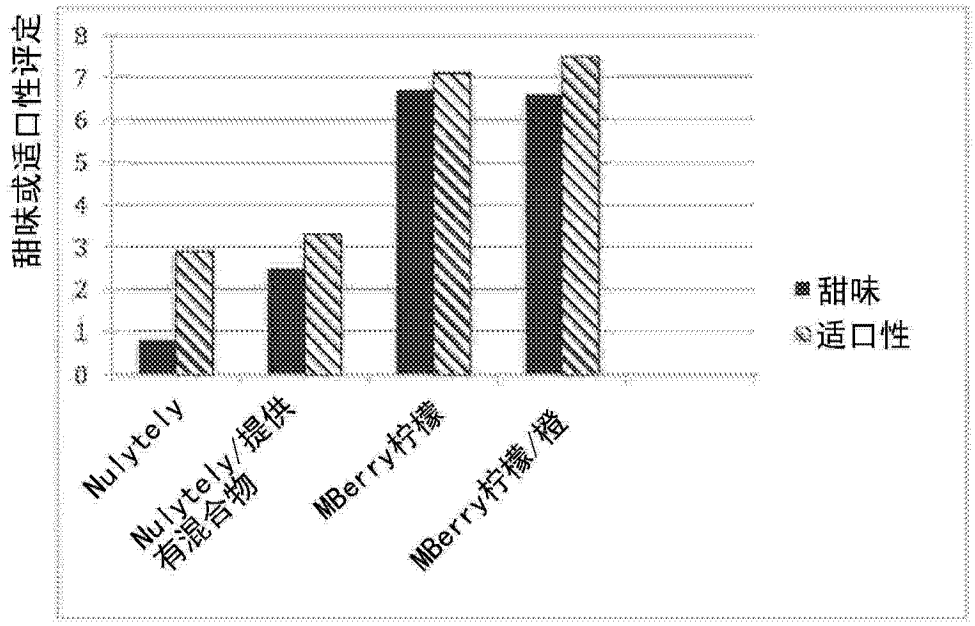

甜味或适口性评定
8
7
6
5
4
3
2
1
0
甜味
适口性
Nulytely
Nulytely/提供有混合物
MBerry柠檬
MBerry柠檬/橙

图 7