

Titel: Forbedringer i og vedrørende colonrensesammensætninger

Den foreliggende frembringelse angår colonrensesammensætninger til at rengøre den gastrointestinale kanal. Colon-rensesammensætninger kendes også  
5 som vaskeopløsninger, tarmlægemidler eller colonudrensningsmidler.

Colonrensning er vigtig før adskillige kirurgiske eller diagnostiske fremgangsmåder indbefattet: coloskopi, bariumlavementundersøgelse, sigmoidskopi og colonkirurgi. Sådanne fremgangsmåder udføres ofte på en udegående patient,  
10 og det er følgelig ønskværdigt at colonrensningen udføres af patienten hjemme, forud for ankomsten til hospitalet eller kirurgistedet, hvor fremgangsmåden skal finde sted. Det er derfor vigtigt, at patientcompliance er god uden medicinsk overvågning med henblik på tilfredsstillende colonrensning forud for fremgangsmåden.

15 Intestinal vask, i hvilken et stort volumen elektrolytopløsning indeholdende natriumsulfat og polyethylenglycol (PG) indtages, er en af de mest almindelige metoder til colonrensning. Disse osmotisk aktive midler er ikke-absorberingsdygtige eller blot svagt absorberingsdygtige og tilbageholder således vand i tarmen, hvilket resulterer i massiv diarré og rensning af colon. Om  
20 end effektive har sådanne sammensætninger en meget salt smag, som påvirker patientcompliance ugunstigt. Forskellige forsøg er blevet gjort for at forbedre smagen af colonrensesammensætninger for at forbedre patientcompliance ved at reducere natrium- og sulfatindhold eller ved at tilsætte smagsstoffer for at  
25 maskere saltsmag og gøre sammensætningerne mere appetitlige. Det har imidlertid vist sig vanskeligt tilstrækkeligt at reducere eller maskere den meget ubehagelige salte smag af sådanne sammensætninger under opretholdelse af effektive mængder af de osmotiske salte.

30 Til effektiv rensning må herudover mange af disse sammensætninger indtages i mængder mellem 2 og 4 liter. Den ubehagelige smag af disse sammensætninger sammen med de store volumener af opløsninger til indtag bidrager ofte til

kvalme eller opkast, hvilket resulterer i dårlig patientcompliance og mangel på at konsumere det fulde volumen opløsning.

Et antal forbedrede colonrensesammensætninger er beskrevet i WO 2004/037292. Sammensætningerne beskrevet der er effektive, skønt de indtages med mindre volumen end andre colonrenseopløsninger. Typisk behøves blot 2 liter af opløsningen at blive indtaget af patienten. En colonrensesammensætning ifølge WO 2004/037292, som omfatter PEG, natriumsulfat, en ascorbatkomponent og citronsmag er kommercielt tilgængelig under handelsnavnet MOVIPREP® (registreret varemærke for Velinor AG, en del af Norgine-gruppen af virksomheder). I MOVIPREP-produktet tilføres en lille pose af PEG 3350, natriumsulfat, natriumchlorid, kaliumchlorid, sødemiddel og citronsmagsstof i en lille pose A, og ascorbatkomponenten (omfattende ascorbinsyre og natriumascorbat) tilvejebringes i en lille pose B.

Trods successen med den citronsmagende MOVIPREP-sammensætning er der altid plads til forbedring i smag, hvilket yderligere vil formindske et af hovedproblemerne ved patientcompliance. Forbedring af smagen af colonrensesammensætninger indeholdende organiske syrer eller salte heraf, f.eks. ascorbat i komponenten MOVIPREP-sammensætningen, frembyder en særlig udfordring i lyset af smagsvirkningerne bidraget af de organiske syrer i sig selv. Det er vanskeligt at maskere saltsmagen af colonrensesammensætninger uden at gøre sammensætningerne overdrevent søde.

En vigtig overvejelse for værdien af et vilkårligt medicinsk produkt er lagertiden og stabiliteten af produktet med tiden. Det skal være muligt for medicinske produkter at blive opbevaret og/eller sendt over lang tid, typisk mindst 1 år og mere almindeligt 2 til 3 år fra tidspunktet for fremstilling. Der er adskillige kriterier, der må tages i betragtning, når man bedømmer et produkts stabilitet og lagerholdbarhed: det er vigtigt at produktet forbliver sterilt i hele dets lagertid. Det er også vigtigt at det forbliver effektivt i hele dets lagertid, herunder at smagen ikke nedbrydes i sammensætninger, som indbefatter smagsstoffer, indbefatter dette, at smagsstofintensiteten ikke skal mindskes signifikant i løbet af lagertiden. Ende-

lig skal det fysiske udseende og de fysiske egenskaber ikke ændres signifikant med lagertiden; dette indbefatter, at et pulver skal forblive flydedygtigt og ikke aggregere med tiden. Det skal heller ikke blive misfarvet i nævneværdig grad. Der er en risiko for at aggregater eller klumper, som forekommer i pulveret ved  
5 lagring ikke korrekt opløses, når en patient fremstiller en opløsning med pulveret. Ufuldstændig opløsning kan resultere i en opløsning, som indeholder dets enkelte bestanddele i ukorrekte mængder, og en sådan opløsning kan have for ringe effektivitet og/eller smag.

- 10 Det er kendt for visse medicinske produkter indeholdende appelsinsmag, at de bliver klumpede, eller at appelsinsmagen mindskes til under den ønskede værdi i en 6 måneders stabilitetstest, således at kun kortvarig lagertid opnås. Dette stabilitetsproblem er særligt et punkt for produkter omfattende polyethylenglycol og elektrolytter. F.eks. er Laxido Orange en konstitutionsbehandling markeds-  
15 ført af Galen Limited (se <http://www.galen.co.uk>), som indeholder 13,125 g PEG 3350, 350,7 mg natriumchlorid, 178,5 natriumhydrogencarbonat, 46,6 mg kaliumchlorid, kaliumacesulfam og appelsinsmag (indeholdende glucose) og leveres som et tørt pulver. Til anvendelse tilsættes pulveret vand op til 125 ml. Det er fundet, at prøver af Laxido Orange som tørt pulver, ikke opfører sig godt i 3-  
20 og 6-måneders stabilitetstest. I prøver (i deres små poser som de sælges) opbevaret ved 25°C og 60% relativ fugtighed og i prøver opbevaret ved 40°C og 75% relativ fugtighed i 3 eller 6 måneder bliver det oprindeligt hvide pulver off-white og får små klumper. En fagmand inden for området vil derfor blive afskrækket fra at udvikle appelsinsmagssammensætninger med PEG og elektro-  
25 lytter.

Det er overraskende fundet af opfinderne, at når smagsstoffet i pose A fra MOVIPREP-sammensætningen er appelsin (i stedet for citron) trods den kendsgerning, at dette omfatter en blanding af PEG og elektrolytter, består sammensæt-  
30 ningen i pose A alle fysiske stabilitetstest over 24 måneder, indbefattet f.eks. at det fortsat er fritflydende og i al væsentlighed uden klumper. Det er også fundet, at opløsninger fremstillet fra indholdene af poserne A og B i MOVIPREP-produktet, i hvilket smagen i pose A er appelsin (i stedet for citron), er stabile

over en periode på 24 timer i opløsningsstabilitetstests indbefattet efter lagring i 12 måneder.

Opfinderne har fundet, at appelsinsmagende sammensætninger har forbedret smag og acceptabel lagerstabilitet.

Den foreliggende frembringelse tilvejebringer følgelig en tør sammensætning til iblanding med vand, omfattende pr liter færdig opløsning følgende komponenter:

10

(a) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

(b) 6 til 9 g natriumsulfat,

15

(c) 2 til 3 g natriumchlorid,

(d) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid,

20

(e) 5 til 15 g organisk syrekomponent, og

(f) appelsinsmag.

"Tør" i denne sammenhæng betyder, at sammensætningen ikke har noget tilsat væske, især ikke noget tilsat vand. Den er eksempelvis i al væsentlighed uden vand. Små mængder vand eller anden væske kan være til stede i nogle af komponenterne, selvom de leveres som "tørre"; et salt kan f.eks. være til stede som et hydrat. Sådanne mængder vand betragtes ikke som væsentlige. "Opløsning" i denne sammenhæng indbefatter en vilkårlig blanding resulterende fra blanding af sammensætningen med vand, hvad enten den fuldstændigt opløses eller ej. Sammensætningen fremstår eventuelt i to eller flere dele. F.eks. kan den fremstå som en del A omfattende komponenterne (a) til (d) og (f), og en del

B omfattende komponent (e). Komponent (f) kan eventuelt tilvejebringes i en tredjedel (del C) i stedet for eller såvel som være i del A.

Fortrinsvis omfatter smagsstoffet i sammensætningerne ifølge frembringelsen maltodextrin. Opløsninger af sammensætningerne ifølge frembringelsen omfat-  
5 tende smag, herunder maltodextrin som en af dens komponenter, fandtes over-  
raskende at have særlig acceptabel smag, især opløsninger af sammensætning-  
erne omfattende maltodextrin i en mængde fra 20 til 90 vægt% af smagsstof-  
fet. Fortrinsvis er maltodextrinet til stede i smagsstoffet i en mængde på 20 til  
10 80 vægt%. F.eks. er det til stede i en mængde på 35 til 80 vægt%, eksempelvis  
70 til 80 vægt% af smagsstoffet. Det er fundet, at en opløsning omfattende  
smagsstof, i hvilken maltodextrin er til stede i en mængde på mindre end 80  
vægt% af smagsstoffet blev foretrukket over opløsninger indeholdende mere  
maltodextrin. Fortrinsvis er maltodextrinet til stede i smagsstoffet i en mængde  
15 på mindre end 80 vægt% af smagsstoffet.

Fortrinsvis omfatter sammensætninger ifølge frembringelsen appelsinsmagsstof  
i en mængde på 0,1 til 0,9 g per liter færdig opløsning, såsom 0,3 til 0,8 g per  
liter, eksempelvis 0,4 til 0,7 g per liter opløsning til fremstilling, eksempelvis 0,5  
20 til 0,7 g per liter opløsning til fremstilling, eksempelvis 0,6 g per liter. Fortrinsvis  
omfatter sammensætningerne ifølge frembringelsen appelsinsmagsstof i en  
mængde på mere end 0,5 g per liter, eksempelvis mere end 0,55 g per liter  
slutopløsning. Mængden af smagsstof nødvendig for at tilvejebringe den mest  
acceptable smag afhænger i nogen grad af niveauerne af nogle af de øvrige  
25 komponenter til stede. Hvis komponenterne (a) til (b) er til stede i mængder i  
den lavere ende af deres intervaller, er der behov for mindre smagsstof. Dette  
gælder i nogen grad saltene, men i særdeleshed den organiske syrekompo-  
nent. Det er fundet, at for en sammensætning omfattende 8 til 12 g organisk sy-  
rekomponent per liter opløsning (f.eks. 4,7 g ascorbinsyre og 5,9 g natrium-  
30 ascorbat, giver 0,2 til 0,65 g appelsinsmagsstof per liter slutopløsning (f.eks.  
mere end 0,5 g, eksempelvis 0,6 g) en særligt acceptabel opløsning. I en sam-  
mensætning omfattende mindre organisk syre-komponent kan en lavere  
mængde appelsinsmagsstof være passende. Hvis f.eks. 5 til 8 g organisk syre-

komponent per liter opløsning var til stede, så kunne 0,2 til 0,5 g appelsinsmagsstof per liter opløsning til fremstilling være tilpas. Hvis 12 til 15 g organisk syrekomponent per liter opløsning var til stede, så ville 0,5 til 0,9 g appelsinsmagsstof per liter opløsning være nødvendig.

5

I tilfælde af hvor smagsstoffet omfatter maltodextrin i en mængde på 20 til 90 vægt% af smagsstoffet, tilvejebringer 0,3 til 0,8 g appelsinsmagsstof per liter opløsning 0,06 til 0,72 g maltodextrin per liter opløsning, og maltodextrin udgør således 0,042 til 0,73% af den tørre sammensætning vægtmæssigt. I tilfælde, 10 hvor smagsstoffet omfatter maltodextrin i en mængde på 35 til 80 vægt% tilvejebringer 0,4 til 0,7 g appelsinsmagsstof per liter opløsning 0,14 til 0,56 g maltodextrin per liter opløsning, og maltodextrin udgør således 0,097 til 0,57% af den tørre sammensætning vægtmæssigt. I tilfældet hvor smagsstoffet omfatter maltodextrin i en mængde på 70 til 80 vægt% af smagsstoffet, tilvejebringer 0,4 15 til 0,7 g appelsinsmagsstof per liter opløsning 0,28 til 0,56 g maltodextrin per liter opløsning, og maltodextrinen udgør således 0,20 til 0,56% af den tørre sammensætning vægtmæssigt. Det er fundet, at en opløsning indeholdende 0,442 g maltodextrin per liter var foretrukket over opløsninger indeholdende større mængde af maltodextrin per liter. En foretrukken sammensætning ifølge 20 frembringelsen omfatter følgende mindre end 0,56 g maltodextrin per liter opløsning, f.eks. indeholder den 0,28 til 0,56 g, eksempelvis 0,35 til 0,5 g, eksempelvis 0,41 til 0,47 g maltodextrin per liter færdig opløsning.

En foretrukken sammensætning ifølge frembringelsen omfatter 0,04 til 0,8% 25 maltodextrin vægtmæssigt af den tørre sammensætning. Mere foretrukket omfatter den 0,1 til 0,6% maltodextrin vægtmæssigt af den tørre sammensætning, eksempelvis 0,2 til 0,6%.

Maltodextrin i et smagsstof ved anvendelse i en sammensætning ifølge frembringelsen kan være fra en vilkårlig egnet kilde. Det kan eksempelvis være 30 majs maltodextrin (også kendt som corn maltodextrin), kartoffelmaltodextrin eller hvedemaltodextrin. Eksempelvis er det majs maltodextrin.

Appelsinsmagsstoffet kan omfatte en sukker, f.eks. saccharose eller dextrose (d-glucose), fortrinsvis dextrose. Det kan f.eks. omfatte dextrose i en mængde på 10 til 30%, eksempelvis 15 til 25 vægt%. Et appelsinsmagsstof kan omfatte saccharose i en mængde på fra 30 til 50%, eksempelvis fra 30 til 35% eller fra 5 35 til 45%. F.eks. kan et appelsinsmagsstof omfatte den samme mængde saccharose og maltodextrin.

I tilfælde, hvor smagsstoffet omfatter dextrose i en mængde på 10 til 30 vægt% af smagsstoffet, tilvejebringer 0,3 til 0,8 g appelsinsmagsstof per liter opløsning 10 0,03 til 0,24 g dextrose per liter opløsning, og dextrosen udgør således 0,021 til 0,24 vægt% af den tørre sammensætning. I tilfælde, hvor smagsstoffet omfatter dextrose i en mængde fra 15 til 25 vægt% tilvejebringer 0,4 til 0,7 g appelsinsmagsstof per liter opløsning, 0,06 til 0,175 g dextrose per liter opløsning, og dextrosen udgør således 0,041 til 0,18% af den tørre sammensætning vægtmæssigt. Det er fundet, at en opløsning indeholdende 0,119 g eller 0,239 g 15 dextrose per liter var foretrukket over opløsninger indeholdende mindre dextrose per liter. Følgelig omfatter en foretrukken sammensætning af frembringelsen mere end 0,10 g dextrose per liter, f.eks. 0,10g til 0,25 g dextrose per liter slutopløsning. I lyset af, at det i almindelighed er ønskværdigt at begrænse 20 mængden af sukre i tarmsmagsstoffer omfatter en foretrukken sammensætning ifølge frembringelsen mindre end 0,20 g dextrose per liter opløsning til fremstilling, f.eks. 0,100 g til 0,180 g, eksempelvis 0,110 til 0,130 g dextrose per liter slutopløsning.

25 En foretrukken sammensætning ifølge frembringelsen omfatter 0,02 til 0,25% dextrose vægtmæssigt af den tørre sammensætning. Mere foretrukket omfatter den 0,05 til 0,15% dextrose vægtmæssigt af den tørre sammensætning f.eks. 0,075 til 0,125%.

30 Dextrose i et smagsstof til anvendelse i en sammensætning ifølge frembringelsen kan være fra en vilkårlig fra en egnet kilde. F.eks. kan den stamme fra majs, ris, cassava, majsskaller eller sago. F.eks. er det majs dextrose. I en sammensætning ifølge frembringelsen, som omfatter maltodextrin og dextrose

kan begge være fra samme kilde. I tilfælde, hvor smagsstoffet omfatter saccharose i en mængde på 35 til 45 vægt% af smagsstoffet, tilvejebringer 0,4 til 0,7 g appelsinsmagsstof per liter opløsning 0,14 til 0,315 g saccharose per liter opløsning, og saccharosen udgør således 0,097 til 0,32% af den tørre sammensætning vægtmæssigt.

- Appelsinsmagsstoffet kan indbefatte naturidentiske og/eller naturlige smagstilberedninger eller komponenter, f.eks. appelsinolie, terpener og terpenoider. Alternativt kan appelsinsmagsstoffet være terpenløst eller kan omfatte terpener i så lavt niveau, at det antages som terpenløst i smagsindustrien. I en foretrukken udførelsesform er appelsinsmagsstoffet i al væsentlighed uden gummi. Alternativt kan det omfatte en eller flere gummier, f.eks. gummiarabicum også kendt som akaciegummi. Appelsinsmagsstoffet omfatter fortrinsvis mindre end 2 vægt% (i forhold til vægten af smagsstoffet) af organiske komponenter, ud over smagstilberedningerne og komponenterne, f.eks. mindre end 1%, eksempelvis mindre end 10 ppm. Nogle komponenter af smagsstoffer kan forårsage, at vandige opløsninger eller sammensætninger omfattende disse, bliver uklare. Nogle patienter foretrækker at drikke opløsninger, som er klare.
- Egnede smagsstoffer er tilgængelige fra International Flavours and Fragrances Inc, (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) eller Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN).
- Polyethylenglycol (PEG) anvendt i sammensætningerne ifølge frembringelsen har en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500. PEG kan have en molekylvægt på 3000 til 4000. F.eks. kan PEG være PEG 3350 eller PEG 4000 som defineret i nationale farmakopeer. Yderligere eksempler på egnede PEG'er er kendt i nogle nationale farmakopeer og indbefatter macrogoler, f.eks. Macrogol 4000. Eventuelt kan PEG anvendt i sammensætninger ifølge frembringelsen omfatte to eller flere forskellige PEG-forbindelser.

Sammensætninger i forbindelse med frembringelsen omfatter PEG i en mængde på 85 til 115 g per liter opløsning til fremstilling, fortrinsvis i et område, hvor den lavere grænse er 90, 95 eller 100 g per liter, og den øvre grænse uafhængigt heraf er 110 eller 105 g per liter, f.eks. 90 til 110 g per liter opløsning til fremstilling. En sammensætning ifølge frembringelsen kan omfatte 100 g PEG per liter, eksempelvis 100 g PEG 3350 per liter færdig opløsning.

Sammensætningerne ifølge frembringelsen omfatter natriumsulfat i en mængde på 6 til 9 g per liter slutopløsning fortrinsvis i et område, hvor den lavere grænse er 6,5, 7 eller 7,5 g per liter, og den øvre grænse uafhængigt heraf er 8,5 eller 8 g per liter, f.eks. 6,5 til 8,5 g per liter opløsning til fremstilling. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte 7,5 g natriumsulfat per liter slutopløsning. Natriumsulfatet i sammensætningerne ifølge frembringelsen er fortrinsvis vandfrit.

Sammensætninger ifølge frembringelsen omfatter natriumchlorid i en mængde på 2 til 3 g per liter slutopløsning, fortrinsvis i et område, hvor den lavere grænse er 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 eller 2,5 g per liter, og den øvre grænse er uafhængigt her 2,9, 2,8, 2,7 eller 2,6 g per liter, eksempelvis 2,5 til 2,9 g per liter slutopløsning. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte 2,691 g natriumchlorid per liter slutopløsning.

Sammensætninger ifølge frembringelsen omfatter kaliumchlorid i en mængde på 0,5 til 1,5 g per liter slutopløsning, fortrinsvis i et område, hvor den lavere grænse er 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 eller 1,0 g per liter, og den øvre grænse er uafhængigt heraf 1,4, 1,3, 1,2 eller 1,1 g per liter, f.eks. 0,7 til 1,3 g per liter slutopløsning. En sammensætning ifølge frembringelsen kan f.eks. omfatte 1,105 g eller 1,015 g kaliumchlorid per liter slutopløsning.

Sammensætningen ifølge frembringelsen er fortrinsvis uden natriumhydrogencarbonat.

Sammensætningen ifølge frembringelsen omfatter 5 til 15 g organisk syrekomponent per liter slutfremstilling. Den organiske syrekomponent omfatter en organisk syre, et eller flere salte af en organisk syre eller en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre.

5

Fortrinsvis er den organiske syrekomponent til stede i en mængde i området, i hvilket den lavere grænse er 6, 7, 8, 9 eller 10 g per liter, og den øvre grænse er uafhængigt heraf 14, 13, 12 eller 11 g per liter, f.eks. 7 til 12 g per liter slutopløsning, såsom 9 til 11 g per liter slutopløsning. En sammensætning ifølge frembringelsen kan f.eks. omfatte 10,6 g organisk syrekomponent per liter.

10

Den organiske syre er fortrinsvis ascorbinsyre og/eller citronsyre, f.eks. ascorbinsyre.

15 Foretrukne salte af en organisk syre er alkalimetal- og jordalkalimetalsalte, f.eks. kan et salt være valgt fra en eller flere blandt natrium, kalium, magnesium og calcium. Foretrukne salte af ascorbinsyre indbefatter eksempelvis natriumascorbat, kaliumascorbat, magnesiumascorbat og calciumascorbat. Et særligt foretrukket salt af ascorbinsyre er natriumascorbat.

20 re indbefatter natriumcitrat, kaliumcitrat, magnesiumcitrat og calciumcitrat. Et særligt foretrukket salt af citronsyre er natriumcitrat.

Fortrinsvis omfatter den organiske syrekomponent både en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre. Det organiske salt eller de organiske salte kan være salt/salte af den samme syre, som den organiske syre/syrer, eller det kan være et salt eller salte af en eller flere forskellige organiske syrer. Det er almindeligvis bekvemt at det organiske syresalt er et salt af den samme syre, som den organiske syre. F.eks. kan en sammensætning ifølge frembringelsen omfatte ascorbinsyre og natriumascorbat. En sammensætning kan omfatte citronsyre og natriumcitrat. Alternativt, hvis det organiske syresalt er et salt af en forskellig organisk syre, så kan en sammensætning ifølge frembringelsen f.eks. omfatte ascorbinsyre og natriumcitrat.

30

Fortrinsvis er den organiske syre og et eller flere salte af en organisk syre til stede i et vægtforhold i området 1:9 til 9:1. Den organiske syre og/eller saltet eller saltene af en organisk syre kan i praksis tilvejebringes som hydrater. Hvis et hydrat anvendes, udregnes vægten og/eller vægtforholdet her omtalt som væg-

5 ten og/eller vægtforholdet af organisk syre eller det ene eller de flere salte af en organisk syre uden hydratiseringsvand. Fortrinsvis er den organiske syre og saltet eller saltene af en organisk syre til stede i et vægtforhold i området fra 2:8 til 8:2, mere foretrukket 3:7 til 7:3 og mest foretrukket 4:6 til 6:4. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis indeholde den organiske syre

10 og saltet eller saltene af en organisk syre i et vægtforhold på 4,7 til 5,9, f.eks. 4,7 g ascorbinsyre og 5,9 g natriumascorbat per liter slutopløsning.

I en udførelsesform er en sammensætning ifølge frembringelsen i al væsentlighed uden en tilsat komponent omfattende citronsyre eller et salt heraf. Nogle

15 appelsinsmagsstoffer kan i sig selv omfatte en lille mængde citronsyre, som ikke anses som væsentlig i denne sammenhæng.

Sammensætninger ifølge frembringelsen kan omfatte et eller flere sødestoffer. Sukkerbaserede sødestoffer er almindeligvis ikke egnede til colon-

20 rensesammensætninger, fordi tilførslen af uabsorberede sukre til colon tilvejebringer et substrat for bakterier. Sådanne sukre kan metaboliseres af bakterierne under dannelse af eksplosive gasser såsom hydrogen og methan. Tilstedeværelsen af eksklusive gasser i colon kan være meget farlig, når elektrisk udstyr anvendes under coloskopi eller andre fremgangsmåder. Foretrukne søde-

25 midler indbefatter aspartam, kalumacesulfam (acesulfam K), sucralose og saccharin og/eller kombinationer heraf. Sammensætninger ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte den ene eller begge af aspartam og kaliumacesulfam (acesulfam K). Sammensætninger ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte den ene eller begge af sucralose og kaliumacesulfam (acesulfam K). Al-

30 ternativt kan sammensætningerne ifølge frembringelsen være i al væsentlighed uden tilsatte sødemidler for eksempelvis at minimere antallet af forskellige komponenter i sammensætningerne.

Aspartam kan være til stede i en mængde på 0,1 til 0,3 g per liter slutopløsning, mere foretrukket i en mængde i området, i hvilket den lavere grænse er 0,12, 0,14, 0,16 eller 0,18 g per liter, og den øvre grænse uafhængigt heraf er 0,24, 0,22 eller 0,20 g per liter, eksempelvis 0,11 til 0,25. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte 0,10 til 0,13 (f.eks. 0,117) eller 0,16 til 0,19 (f.eks. 0,175) eller 0,22 til 0,25 (f.eks. 0,233) g aspartam per liter. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte 0,175 g aspartam per liter slutopløsning. Sammenlignet med de citronsmagende sammensætninger ifølge kendt teknik er det muligt at benytte en lavere mængde aspartam end i kendt teknik, 0,233 g per liter, når opløsningen indbefatter et appelsinsmagsstof som i den foreliggende frembringelse. F.eks. er 0,175 g aspartam per liter slutopløsning særligt foretrukket i en sammensætning ifølge frembringelsen.

Acesulfam K kan være til stede i en mængde på 0,05 til 0,13 g per liter slutopløsning, mere foretrukket i et område, i hvilket den lave grænse er 0,07 eller 0,09 g per liter og den øvre grænse er uafhængigt heraf 0,12 eller 0,11 g per liter. En sammensætning ifølge frembringelsen kan eksempelvis omfatte 0,059 eller 0,117 g acesulfam K per liter, f.eks. 0,117 g acesulfam K per liter slutopløsning.

Mens sødemidler kan anvendes til at give colonrensesammensætninger en mere acceptabel smag, er det vigtigt, at sammensætninger ikke er uacceptabelt søde. Som nævnt ovenfor er det at skabe en sammensætning, som er tilstrækkelig acceptabel for patienter til at drikke omkring 2 liter, særligt udfordrende. Det har overraskende vist sig, at opløsninger af sammensætninger ifølge frembringelsen omfattende 0,6 g appelsinsmagsstof, 0,175 g aspartam og 0,117 g acesulfam K har en særligt bedre smag end opløsningen ifølge kendt teknik. Disse opløsninger er særligt acceptable til sammensætninger, der omfatter maltodextrin (f.eks. 0,28 til 0,56 g per liter) og dextrose (f.eks. 0,10 til 0,25 g per liter).

I almindelighed er det ikke nødvendigt for sammensætningerne ifølge frembringelsen at indbefatte konserveringsmidler. Ikke desto mindre kan lave koncentrationer af antioxidanter eller konserveringsmidler benyttes, såfremt det ønskes.

- 5 Kommercielle sammensætninger af typen beskrevet her og i kravene har almindeligvis fremstillings- og regulatoriske tolerancer for +/- 10% eller i nogle tilfælde +/- 5%.

Numeriske værdier heri skal følgelig fortrinsvis behandles med tolerancer på +/-  
10 10%, eksempelvis +/- 5%.

En foretrukken sammensætning ifølge frembringelsen er en sammensætning til blanding med vand, hvor sammensætningen eventuelt præsenterer sig i to eller flere dele og omfatter per liter slutopløsning de følgende komponenter:

15

(a) 90 til 110 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 3000 til 4000,

(b) 6,5 til 8,5 g natriumsulfat,

20

(c) 2,5 til 2,9 g natriumchlorid,

(d) 0,7 til 1,3 g kaliumchlorid,

25 (e) 5 til 15 g af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 1:9 til 9:1, og

(f) 0,1 til 0,9 g appelsinsmagsstof.

30

En anden foretrukken sammensætning eventuelt i to eller flere dele til iblanding med vand omfatter per liter slutopløsning følgende komponenter:

- (a) 95 til 105 g polyethylenglycol (PEG) 3350 eller 4000,
- (b) 7 til 8 g natriumsulfat,
- 5 (c) 2,6 til 2,8 g natriumchlorid,
- (d) 0,8 til 1,2 g kaliumchlorid,
- (e) 8 til 12 g af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en  
10 organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene el-  
ler de flere salte af en organisk syre på 4:6 til 6:4, og
- (f) 0,1 til 0,9 g appelsinsmagsstof.
- 15 Sammensætninger ifølge frembringelsen kan omfatte et eller flere sødestoffer  
om end de kan være i al væsentlighed uden tilsatte sødestoffer. En foretrukken  
sammensætning omfatter:
- (g) sødemidler.
- 20 En særligt foretrukken sammensætning eventuelt i to eller flere dele til iblanding  
med vand omfatter per liter slutopløsning følgende komponenter:
- (a) 100 g polyethylenglycol (PEG) 3350,
- 25 (b) 7,5 g natriumsulfat,
- (c) 2,691 g natriumchlorid,
- 30 (d) 1,015 g kaliumchlorid,
- (e1) 4,7 g ascorbinsyre,

15

- (e2) 5,9 g natriumascorbat,
- (f) 0,6 g appelsinfarvestof,
- 5 (g1) 0,175 g aspartam, og
- (g2) 0,117 g acesulfam K.

En sammensætning kan f.eks. være i form af pulver, granulært eller en vilkårlig  
 10 anden egnet fysisk form. Den kan eksempelvis være en sammensætning af tørt  
 pulver. "Tør" i denne sammenhæng betyder, at pulveret indeholder et tilstræk-  
 keligt lavt niveau af fugt, således at det er fritflydende. Den organiske syrekom-  
 ponent kan være overtrukket. Et sådant overtræk hjælper til at bevare stabilitet  
 af den organiske syrekomponent. Organiske syrer og salte af organiske syrer  
 15 kan ellers være lidet stabile i nærvær af selv små mængder fugt.

Sammensætningerne ifølge frembringelsen kan tilvejebringes i bulk-form.  
 Sammensætninger kan også tilvejebringes i enhedsdosisform. En enhedsdosis  
 er almindeligvis en mængde sammensætning egnet til sammensætning af et  
 20 defineret volumen opløsning til administration af patienten i én behandling. Vo-  
 lumenet kan være et vilkårligt egnet volumen; eksempelvis kan hver enhedsdo-  
 sis være egnet til at fremstille det totale volumen opløsning af sammensætning-  
 gen ifølge frembringelsen fordret til at benytte en enkelt colonrensebehandling.  
 Alternativt kan en enhedsdosis være egnet til at fremstille et defineret volumen,  
 25 f.eks. en liter opløsning af sammensætningen ifølge frembringelsen, til anven-  
 delse i et af trinnene i en tottrins- eller flertrins renseprocedure.

Frembringelsen tilvejebringer således en enhedsdosissammensætning til iblan-  
 ding med vand, hvor sammensætningen eventuelt fremstår i to eller flere dele  
 30 og omfatter følgende komponenter:

- (a) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt  
 på 2500 til 4500,

- (b) 6 til 9 g natriumsulfat,
- (c) 2 til 3 g natriumchlorid,
- 5 (d) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid,
- (e) 5 til 15 g organisk syrekomponent, og
- (f) appelsinsmagsstof.
- 10
- Enhedsdosissammensætninger ifølge frembringelsen har de foretrukne kendetegn beskrevet ovenfor med henblik på sammensætningerne ifølge frembringelsen.
- 15 Som nævnt ovenfor er det overraskende fundet, at tørre pulversammensætninger som anført her i eksempler, forbliver fritflydende og uden klumper ved langtidsstabilitetstests. Frembringelsen tilvejebringer således yderligere en tør pulversammensætning omfattende PEG og appelsinsmag, hvilken sammensætning (i) i al væsentlighed er uden glucose og (ii) er fritflydende og uden klumper
- 20 efter 3 måneders lagring ved 25°C og 60% relativ fugtighed. F.eks. er den fritflydende og uden klumper efter 6, 12, 18 eller 24 måneders lagring ved disse tilstande. Den tørre pulversammensætning kan ud over PEG og appelsinsmagsstof omfatte et jordalkalimetal eller et jordalkalimetalsulfat. Et alkalimetal eller alkalisk jordmetalsulfat kan f.eks. være valgt blandt natriumsulfat, kaliumsulfat og magnesiumsulfat. Fortrinsvis er natriumsulfat til stede. F.eks. kan det
- 25 omfatte mere end et blandt natriumsulfat, kaliumsulfat og magnesiumsulfat, f.eks. alle tre. Fortrinsvis omfatter appelsinsmagsstof dextrose eller saccharose. Foretrukne appelsinsmagsstoffer er beskrevet ovenfor. Fortrinsvis omfatter den tørre sammensætning aspartam. Mere foretrukket forbliver den tørre pulver-
- 30 fremstilling fritflydende efter 6 måneders lagring og 60% relativ fugtighed. Fortrinsvis forbliver den tørre pulversammensætning fritflydende efter 3 måneders lagring ved 40°C og 75% relativ fugtighed, f.eks. forbliver den tørre pulver-

mensætning fritflydende efter 6 måneders lagring ved 40°C og 75% relativ fugtighed.

Den tørre pulversammensætning kan yderligere omfatte elektrolytter, f.eks. valgt blandt natriumchlorid, kaliumchlorid og natriumhydrogencarbonat. I en udførelsesform kan elektrolytterne være natriumchlorid, kaliumchlorid og natriumhydrogencarbonat. I en yderligere udførelsesform kan elektrolytterne være natriumchlorid, kaliumchlorid og natriumsulfat. I endnu en udførelsesform kan elektrolytterne være natriumchlorid, kaliumchlorid, natriumhydrogencarbonat og natriumsulfat. Det tørre pulver kan yderligere omfatte et eller flere sødemidler, f.eks. valgt blandt acesulfam K, sucralose, aspartam og saccharin.

Frembringelsen tilvejebringer yderligere en sammensætning, som omfatter et appelsinsmagsstof til iblanding med vand, til fremstilling af en tarmrensende opløsning. Fortrinsvis er appelsinsmagsstoffet i al væsentlighed uden glucose. Fortrinsvis omfatter appelsinsmagsstoffet maltodextrin og/eller dextrose og/eller saccharose. Foretrukne appelsinsmagsstoffer er som ovenfor beskrevet. Fortrinsvis omfatter sammensætningen aspartam. Fortrinsvis omfatter sammensætningen acesulfam K. F.eks. kan den tarmrensende opløsning være en PEG-holdig tarmrenseopløsning omfattende et appelsinsmagsstof. En sådan tarmrensende opløsning kan yderligere omfatte elektrolytter, f.eks. valgt blandt natriumchlorid, kaliumchlorid, natriumhydrogencarbonat og natriumsulfat. I en foretrukken udførelsesform er natriumsulfat til stede. I en foretrukken udførelsesform er elektrolytterne natriumchlorid, kaliumchlorid og natriumsulfat. F.eks. er natriumhydrogencarbonat ikke til stede. I en alternativ udførelsesform omfatter elektrolytterne natriumchlorid, kaliumchlorid og natriumhydrogencarbonat. I en yderligere udførelsesform er elektrolytterne natriumchlorid, kaliumchlorid, natriumhydrogencarbonat og natriumsulfat. Opløsningen kan yderligere omfatte et eller flere sødestoffer, f.eks. valgt blandt acesulfam K, sucralose, aspartam og saccharin. Opløsningen kan yderligere omfatte en organisk syrekomponent f.eks. en ascorbatkomponent (f.eks. en komponent omfattende ascorbinsyre og natriumascorbat).

Frembringelsen tilvejebringer yderligere en tarmrensende opløsning, som omfatter et appelsinsmagsstof. Fortrinsvis er appelsinsmagsstoffet i al væsentlighed uden glucose. Fortrinsvis omfatter appelsinsmagsstoffet maltodextrin og/eller dextrose og/eller saccharose.

5

Foretrukne appelsinsmagsstoffer er som beskrevet ovenfor. Fortrinsvis omfatter opløsningen aspartam. En sådan opløsning kan have karakteristikaene beskrevet umiddelbart ovenfor med henblik på en sammensætning til iblanding med vand. For at være effektiv er en PEG-holdig tarmrenseopløsning almindeligvis tilvejebragt i et volumen større end 500 ml f.eks. 500 ml til 4000 ml. F.eks. kan en PEG-holdig colonrensende opløsning tilvejebringes i to doser, for at udgøre en behandling, hvor hver dosis f.eks. er fra 500 ml til 2000 ml, eksempelvis 1000 ml. En sammensætning til iblanding med vand til fremstilling af en PEG-holdig tarmrenseopløsning tilvejebringer en mængde komponenter til fremstilling af sådanne volumener opløsning.

Som anført ovenfor er sammensætningerne ifølge frembringelsen eventuelt i to eller flere dele. Hvis sammensætningen er i to eller flere dele, er den organiske syrekomponent emballeret separat fra andre komponenter af sammensætningen. En første del af sammensætningen kan eksempelvis indeholde polyethylenglycol, natriumsulfat, natriumchlorid, kaliumchlorid og appelsinsmagsstofkomponenter, og en anden del kan indeholde den organiske syrekomponent fra sammensætningen. I en yderligere udførelsesform kan natriumsulfatet emballeres separat fra de øvrige komponenter. En sådan udførelsesform kan omfatte to eller flere, f.eks. tre eller flere forskellige dele. F.eks. kan den første del af sammensætningen indeholde polyethylenglycol, natriumchlorid, kaliumchlorid og appelsinsmagsstofkomponenter. En anden del kan indeholde natriumsulfat og en tredje del kan indeholde den organiske syrekomponent i sammensætningen. Hver af delene kan omfatte yderligere komponenter eller kan omfatte kun den anførte komponent. I nogle udførelsesformer kan smagskomponenten være tilvejebragt i en separat del fra den eller de øvrige dele. I foretrukne udførelsesformer er smagskomponenten imidlertid pakket med delen indeholdende polyethylenglycol og/eller natriumsulfat.

- Når sammensætningen eksempelvis tilvejebringes i bulk-form, kan to eller flere dele udmåles eller dispenseres fra afmålingsdoseringsanordninger eller andre passende beholdere. Når sammensætningen er tilvejebragt i enhedsdosisform
- 5 kan to eller flere dele være tilvejebragt i små poser eller andre passende beholdere. Indholdet af de separate små poser eller andre passende beholdere blandes sammen på tidspunktet for deres anvendelse til dannelsen af en fuldstændig sammensætning ifølge frembringelsen.
- 10 Det er bekvemt for patienten, at en sammensætning ifølge frembringelsen tilvejebringes i form af et kit, f.eks. en kasse, omfattende sammensætningen af frembringelsen og anvisninger til anvendelse heraf. Sådanne anvisninger kan eksempelvis anviser anvendelse som beskrevet nedenfor. Kittet omfatter fortrinsvis sammensætningen i en enhedsdosis som beskrevet ovenfor. Kittet kan
- 15 tilvejebringe komponenterne af en sammensætning ifølge frembringelsen i et vilkårligt antal dele, f.eks. to dele, tre dele eller fire dele. Et kit kan omfatte f.eks. en første del af sammensætningen tilvejebragt i en første beholder indeholdende polyethylenglycol, natriumsulfat, natriumchlorid, kaliumchlorid og appelsinsmagsstof, og en anden del af sammensætningen er tilvejebragt i en anden be-
- 20 holder indeholdende den organiske syrekomponent, hvor indholdene af disse beholdere sammen er til fremstillingen af en opløsning eller sammensætning ifølge frembringelsen. F.eks. kan beholderen være en lille pose.
- I en alternativ udførelsesform af et kit kan natriumsulfatet være emballeret separat fra andre komponenter. En sådan udførelsesform kan omfatte to eller flere, f.eks. tre eller flere, forskellige dele, og et kit kan således omfatte en første del af sammensætning tilvejebragt i en første beholder indeholdende polyethylenglycol, natriumchlorid, kaliumchlorid og appelsinsmagsstofkomponenter, en anden del af sammensætningen er tilvejebragt i en beholder indeholdende na-
- 30 triumsulfat, og en tredje del af sammensætningen er tilvejebragt i en beholder indeholdende den organiske syrekomponent for frembringelsen. F.eks. kan en beholder være en lille pose.

I en yderligere udførelsesform af et kit, kan smagsstofkomponenten tilvejebringes i en separat beholder fra den ene eller de flere dele.

Som diskuteret yderligere i detaljer nedenfor, kan det være ønskværdigt for en  
5 behandling at involvere patienten, som tager to (eller flere) doser af sammensætningerne ifølge frembringelsen i separate trin i en behandling. I situationer, i hvilke hver enhedsdosissammensætning er beregnet til anvendelse i et af trinene i en to-trins- eller flertrinsbehandling, to eller flere af den første og den anden beholder (f.eks. poser) være tilvejebragt i kittet, hvor hver første og anden  
10 beholder (f.eks. poser) tilsammen er beregnet til at fremstille en opløsning af en sammensætning ifølge frembringelsen, f.eks. en liter opløsning.

Følgelig tilvejebringer den foreliggende frembringelse et kit omfattende:

- 15 (a) en første beholder indeholdende en første sammensætning, hvilken første sammensætning omfatter per liter slutopløsning:
- (i) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) ved en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500;
- 20 (ii) 6 til 9 g natriumsulfat,
- (iii) 2 til 3 g natriumchlorid,
- 25 (iv) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid, og
- (v) appelsinsmagsstof,
- og
- 30 (b) en anden beholder indeholdende en anden sammensætning omfattende 5 til 15 g af en organisk syrekomponent per liter slutopløsning.

Et foretrukket kit ifølge frembringelsen omfatter:

- 5
- (a) en første beholder indeholdende en første sammensætning, hvilken første sammensætning omfatter per liter slutopløsning:
- (i) 90 til 110 g polyethylglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,
- (ii) 6,5 til 8,5 g natriumsulfat;
- 10
- (iii) 0,7 til 1,3 g natriumchlorid,
- (iv) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid, og
- 15
- (v) 0,1 til 0,9 g appelsinsmagsstof,
- og
- (b) en anden beholder indeholdende en anden sammensætning omfattende
- 20
- 5 til 15 g af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold med de den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 1:9 til 9:1 per liter slutopløsning.

Et andet foretrukket kit ifølge frembringelsen omfatter:

- 25
- (a) en første beholder indeholdende en første sammensætning, hvilken første sammensætning omfatter per liter slutopløsning:
- (i) 95 til 105 g polyethylenglycol (PEG) 3350 eller 4000;
- 30
- (ii) 7 til 8 g natriumsulfat,
- (iii) 2,5 til 2,8 g natriumchlorid,

(iv) 0,8 til 1,2 g kaliumchlorid, og

(v) 0,4 til 0,7 g appelsinsmagsstof,

5

og

(b) en anden beholder indeholdende en anden sammensætning omfattende 8 til 12 g af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 4:6 til 6:4 per liter slutopløsning.

10

Når sammensætningen ifølge frembringelsen omfatter en eller flere sødestoffer, kan sødestoffet/sødestofferne være indeholdt i den første beholder sammen med polyethylenglycol, natriumsulfat, natriumchlorid, kaliumchlorid og appelsinsmagsstof.

15

Et særligt foretrukket kit ifølge frembringelsen omfatter:

20

(a) en første beholder indeholdende en første sammensætning, hvilken første sammensætning omfatter per liter slutopløsning:

(i) 100 g PEG 3350,

25

(ii) 7,5 g natriumsulfat,

(iii) 2,691 g natriumchlorid,

30

(iv) 1,015 g kaliumchlorid,

(v) 0,6 g appelsinsmagsstof,

(vi) 0,175 g aspartam, og

(vii) 0,117 g acesulfam K

5 og

(b) en anden beholder indeholdende en anden sammensætning, hvilken sammensætning omfatter 4,7 g ascorbinsyre og 5,9 g natriumascorbat per liter slutopløsning.

10

Foretrukne beholdere indbefatter små poser, flasker, kar, kander eller dåser. F.eks. kan sammensætningen være tilvejebragt i en beholder (f.eks. en krukke) med et lille volumen (f.eks. 1 liter), således at den fordrede mængde vand let kan afmåles på pulveret. Poser er også særligt foretrukne. Det foretrækkes for  
15 den ene eller både den første og den anden sammensætning i et kit, at det er i tør pulverform.

En sammensætning ifølge frembringelsen kan være tilvejebragt som en sammensætning f.eks. en tør sammensætning til at fremstille en opløsning som an-  
20 ført ovenfor eller alternativt som en opløsning i vand. Frembringelsen tilvejebringer en opløsning i vand af sammensætninger beskrevet ovenfor. Den foreliggende frembringelse tilvejebringer yderligere en vandig opløsning omfattende vand og:

25 (a) 85 til 115 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

(b) 6 til 9 g/l natriumsulfat,

30 (c) 2 til 3 g/l natriumchlorid,

(d) 0,5 til 1,5 g/l kaliumchlorid,

- (e) 5 til 15 g/l uorganisk syrekomponent, og
- (f) appelsinsmagsstof.
- 5 Opløsninger ifølge frembringelsen kan være tilvejebragt i et vilkårligt ønsket volumen, f.eks. fra 0,2 til 2,5 liter, f.eks. fra 0,5 til 2 liter, f.eks. 0,5 eller 1 liter opløsning i en eller flere beholdere. Opløsninger ifølge frembringelsen har gunstige egenskaber beskrevet ovenfor med henvisning til sammensætningerne. Opløsningen ifølge frembringelsen har de foretrukne kendetegn beskrevet ovenfor
- 10 med henblik på sammensætningerne ifølge frembringelsen.

En foretrukket opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

- (a) 90 til 110 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 3000 til 4000,
- 15
- (b) 6,5 til 8,5 g/l natriumsulfat,
- (c) 2,5 til 2,9 g/l natriumchlorid,
- 20
- (d) 0,7 til 1,3 g/l kaliumchlorid,
- (e) 5 til 15 g/l af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 1:9 til 9:1, og
- 25
- (f) 0,4 til 0,7 g/l appelsinsmagsstof.

En anden foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

- 30
- (a) 95 til 105 g/l polyethylenglycol (PEG) 3350 eller 4000;
- (b) 7 til 8 g/l natriumsulfat,

- (c) 2,6 til 2,8 g/l natriumchlorid,
- (d) 0,8 til 1,2 g/l kaliumchlorid,
- 5 (e) 8 til 12 g/l af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 4:6 til 6:4, og
- 10 (f) 0,4 til 0,7 g/l appelsinsmagsstof.

En særligt foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

- (a) 100 g/l polyethylenglycol (PEG) 3350,
- 15 (b) 7,5 g/l natriumsulfat,
- (c) 2,691 g/l natriumchlorid,
- 20 (d) 1,015 g/l kaliumchlorid,
- (e1) 4,7 g/l ascorbinsyre,
- (e2) 5,9 g/l natriumascorbat,
- 25 (f) 0,6 g/l appelsinsmagsstof,
- (g1) 0,175 g/l aspartam, og
- 30 (g2) 0,117 g/l acesulfam K.

I opløsningerne ifølge frembringelsen beskrevet ovenfor indbefatter mængderne af de enkelte komponenter anført ikke nogen opløste stoffer, der kan være til

stede i vandet anvendt til at fremstille opløsningerne; i områder med hårdt vand, kan der f.eks. være signifikante mængde af  $\text{Ca}^{2+}$ - og  $\text{Mg}^{2+}$ -carbonater, hydrogencarbonater eller sulfater til stede i postevand.

5 Den foreliggende frembringelse tilvejebringer også en vandig opløsning omfattende

(a) 85 til 115 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

10

(b) 42 til 63 mmol/l sulfationer, og

(c) 118 til 177 mmol/l natrium til stede som natriumioner,

15 (c1) 41 til 71 mmol/l chloridioner,

(d) 6,7 til 20 mmol/l kalium til stede som kaliumioner,

(f) appelsinsmagsstof,

20

og omfatter yderligere

(e) 5 til 15 g/l af en organisk syre, et eller flere salte af en organisk syre eller en blanding af organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre.

25

En foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

(a) 90 til 110 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 3000 til 4000,

30

(b) 46 til 60 mmol/l sulfationer, og

27

(c) 135 til 170 mmol/l natrium til stede som natriumioner,

(c1) 52 til 67 mmol/l chloridioner,

5 (d) 9,4 til 17 mmol/l kalium til stede som kaliumioner,

(f) 0,4 til 0,7 g/l appelsinsmagsstof,

og omfatter yderligere

10

(e) 5 til 15 g/l af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre og et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 1:9 til 9:1.

15 En anden foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

(a) 95 til 105 g/l polyethylenglycol (PEG) 3350 eller 4000,

(b) 49 til 56 mmol/l sulfationer, og

20

(c) 142 til 160 mmol/l natrium til stede som natriumioner,

(c1) 55 til 64 mmol/l chloridioner,

25 (d) 11 til 16 mmol/l kalium til stede som kaliumioner,

(f) 0,4 til 0,7 g/l appelsinsmagsstof,

og omfatter yderligere:

30

(e) 8 til 12 g/l af en blanding af en organisk syre og et eller flere salte af en organisk syre i et vægtforhold mellem den organiske syre og det ene eller de flere salte af en organisk syre på 4:6 til 6:4.

En særlig foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

- 5
- (a) 100 g/l polyethylenglycol (PEG) 3350,
  - (b) 52,8 mmol/l sulfationer, og
  - (c) 152 mmol natrium til stede som natriumsalte,
  - 10 (c1) 59,7 mmol/l chloridioner,
  - (d) 13,6 mmol/l kalium til stede som kaliumsalte,
  - (f) 0,6 g/l appelsinsmagsstof,
  - 15 (g1) 0,175 g/l aspartam,

og omfatter yderligere:

- 20 (e) 56,6 mmol/l ascorbatarter, hvilke ascorbatarter omfatter ascorbinsyre, et eller flere salte af ascorbinsyre eller en blanding af ascorbinsyre og et eller flere salte af ascorbinsyre, og
- (g2) 0,58 mmol/l acesulfamarter, hvilke acesulfamarter omfatter acesulfam(6-methyl-1,2,3-axathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid), et eller flere salte af acesulfam eller en blanding af acesulfam og et eller flere salte af acesulfam.
- 25

En anden særligt foretrukken opløsning ifølge frembringelsen omfatter:

- 30
- (a) 100 g/l polyethylenglycol (PEG) 3350,
  - (b) 52,8 mmol/l sulfationer,

- (c) 181 mmol/l natrium til stede som natriumsalte,
- (c1) 59,7 mmol/l chloridioner,
- 5 (d) 14,2 mmol/l kalium til stede som kaliumsalte,
- (f) 0,6 g/l appelsinsmagsstof,
- 10 (g1) 0,175 g/l aspartam,
- (e) 56,5 mmol/l ascorbatarter, hvilke ascorbatarter omfatter en blanding af ascorbinsyre og ascorbationer, og
- (g2) 0,58 mmol/l acesulfam(6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid)-
- 15 ioner.

Frembringelsen tilvejebringer yderligere en sammensætning til iblanding med vand til fremstilling af en opløsning ifølge frembringelsen.

- 20 Den foreliggende frembringelse tilvejebringer yderligere en sammensætning til iblanding med vand omfattende komponenterne polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500, natriumsulfat, natriumchlorid, kaliumchlorid og en organisk syrekomponent i vægtforholdene:
- 25 (a) 85 til 115 polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500 til
- (b) 6 til 9 natriumsulfat til
- 30 (c) 2 til 3 natriumchlorid til
- (d) 0,5 til 1,5 kaliumchlorid til

(e) 5 til 15 af en organisk syrekomponent, og

(f) appelsinsmagsstof.

5 Fortrinsvis har en sådan sammensætning de foretrukne kendetegn beskrevet ovenfor. En sådan sammensætning kan omfatte de forskellige komponenter i et vægtforhold baseret på absolutte mængder eller mængder per liter anført ovenfor. F.eks. omfatter en sådan sammensætning følgende komponenter i de følgende vægtforhold:

10

(a) 100 polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500 til

(b) 7,500 natriumsulfat til

15

(c) 2,691 natriumchlorid til

(d) 1,015 kaliumchlorid til

20 (e1) 4,7 ascorbinsyre til

(e2) 5,9 natriumascorbat til

(f) 0,6 appelsinsmagsstof.

25

Fortrinsvis omfatter appelsinsmagsstoffet maltodextrin, f.eks. i et niveau på 70-80% af smagsstoffet vægtmæssigt, og tilvejebringer f.eks. maltodextrin i et vægtforhold til de øvrige komponenter på 0,442. Fortrinsvis omfatter appelsinsmagsstoffet dextrose f.eks. i et niveau på 15 til 25% af smagsstoffet vægtmæssigt, f.eks. tilvejebringes dextrose i et vægtforhold til de øvrige komponenter på 0,119. Fortrinsvis omfatter sammensætningen yderligere et sødemiddel, f.eks. følgende i det følgende vægtforhold:

30

(g1) 0,175 aspartam, og

(g2) 0,117 acesulfam K.

- 5 En sådan sammensætning kan være tilvejebragt i to eller flere dele med eksempelvis komponenterne (e1) og (e2) indpakket separat fra de øvrige komponenter.

- Sammensætningerne og opløsningerne ifølge frembringelsen kan anvendes til
- 10 at rense colon forud for at udføre en diagnostisk, terapeutisk eller kirurgisk procedure på colon, rectum eller anus eller andre steder i maven. Den diagnostisk eller kirurgiske procedure kan f.eks. være coloskopi, bariumlavementundersøgelse, sigmoidoskopi eller colonkirurgi.

- 15 Sammensætningen, opløsningen, kittet eller enhedsdosen ifølge frembringelsen kan være tilvejebragt til anvendelse som et lægemiddel, f.eks. til anvendelse ved at rense colon.

- Følgelig beskriver den foreliggende frembringelse også anvendelse af en colon-
- 20 renseopløsning omfattende:

(a) 85 til 115 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

25 (b) 6 til 9 g/l natriumsulfat,

(c) 2 til 3 g/l natriumchlorid,

(d) 0,5 til 1,5 g/l kaliumchlorid,

30

(e) 5 til 15 g/l af en organisk syrekomponent, og

(f) appelsinsmagsstof

til fremstilling af et præparat til rensning af en patients colon, hvor patienten indtager nævnte colonrenseopløsning oralt.

- 5 En opløsning til anvendelse i en metode ifølge frembringelsen har de foretrukne kendetegn beskrevet ovenfor med henblik på sammensætningerne og/eller opløsningerne ifølge frembringelsen.

- Den nøjagtige mængde opløsning til administrering i en metode ifølge frembringelsen vil afhænge af patienten, der behandles og patientens særlige situation. F.eks. kan patienten være et voksent menneske. Et passende volumen rensopløsning til et voksent menneske kan være fra 1,5 til 4 liter mens en proportional mindre volumen af rensopløsning er passende ved behandling af små børn og et højere volumen rensopløsning er passende i patienter med forlængede colon-transittider. Typisk administreres 2 liter rensopløsning til et voksent menneske. F.eks. indtages 1 til 2 liter af colon-rensopløsningen af patienten. I en udførelsesform indtager patienten yderligere en mængde klar væske, f.eks. 1 liter.

- 20 Fortrinsvis administreres det totale volumen af opløsningen over 1 til 4 timer. De 1 til 4 timer kan være i en kontinuert periode eller diskontinuert periode. I en administreringskur med anvendelse af en diskontinuert periode, vil en del af opløsningen, typisk omtrent halvdelen, blive administreret aftenen før den diagnostiske, terapeutiske eller kirurgiske procedure skal finde sted, hvor den resterende del af opløsningen administreres på dagen for eller før proceduren.

Diskontinuert administrering kan også betyde administrering af en første del af rensopløsningen efterfulgt af administrering af en klar væske.

- 30 I en foretrukken kur for at tage en rensopløsning ifølge frembringelsen, tages en 2 liter behandling af patienten. Behandlingen kan blive taget som en del behandling med 1 liter rensopløsning, der tages aftenen før en klinisk undersøgelse eller procedure, og 1 liter tages tidligt om morgenen på dagen for under-

søgelsen eller proceduren. Alternativt kan 2 liter renseopløsning tages om aftenen før undersøgelsen eller proceduren. Patienter bedes om ikke at indtage fast føde fra når de begynder at tage renseopløsningen ind til efter undersøgelsen eller proceduren.

5

Patienter kan blive bedt om at fremstille en første liter renseopløsning ved at opløse det tilvejebragte tørre pulver (f.eks. tilvejebragt i to poser med den organiske syrekomponent i en pose og de resterende komponenter i en separat pose) i vand, og dernæst indtage opløsningen over 1 til 2 timer f.eks. ved at drikke et glas hver 10-15 min. De kan så blive bedt om at fremstille og drikke den anden liter renseopløsning. Patienter kan anbefales at drikke yderligere en liter klar væske for at forhindre, at de føler sig meget tørstige og dehydrerede. Vand, klar suppe, frugtjuice (uden pulp), væskedrikke, te eller kaffe (uden mælk) er alle velegnede.

15

En mulig variant af den ovenstående protokol er en protokol i hvilken hele behandlingsdosen for colonrensning for voksne patienter er 2 liter (ca. 64 fluid ounces) renseopløsning (med 1 yderligere liter klar væske) taget oralt forud for coloskopi eller anden undersøgelse eller procedure i en af de følgende veje:

20

**1) Delt dosiskur:** Aftenen før coloskopi eller en anden undersøgelse eller procedure tages den første liter (ca. 32 fluid ounces) renseopløsning i løbet af en time (et glas 250 ml/8 fluid ounce hvert 15. minut) og dernæst 0,5 liter (ca. 16 fluid ounces) klar væske. Derpå om morgenen for coloskopien eller anden undersøgelse eller procedure tages den anden liter (ca. 32 fluid ounces) renseopløsning over en time og dernæst 0,5 liter (ca. 16 fluid ounces) klar væske mindst en time forud for starten på coloskopien.

**2.) Kur om aftenen alene (fuld dosis):** Omkring kl. 18.00 om aftenen før coloskopien eller en anden undersøgelse eller procedure tages en første liter renseopløsning i løbet af en time (et glas 250 ml/8 fluid ounce hvert 15. minut) og dernæst ca. 1,5 timer senere en anden liter renseopløsning (ca. 32 fluid ounces) tages i løbet af en time. Herudover indtages 1 liter (ca. 32 fluid ounces)

30

yderligere klar væske i løbet af aftenen før coloskopien eller anden undersøgelse eller procedure.

### Eksempler

5

De følgende ikke-begrænsende eksempler belyser frembringelsen.

Smagsstofferne afprøvet indbefattede Orange Flavour 1, Orange Flavour 2 og Orange Flavour 3. MOVIPREP® (tilgængelig fra Norgine Limited, New Road,  
10 Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, England), en på markedet værende colonrensefremstilling omfattende en citronsmag (Ungerer lemon V3938-1N1) blev benyttet som sammenligning.

Orange Flavour 1 omfatter 72-76 vægt% majs maltodextrin og 19-21 vægt%  
15 dextrose, naturidentiske smagsstoffer, naturlige smagsfremstillinger og naturlige smagsstoffer. Det er i al væsentlighed uden saccharose.

Orange Flavour 2 omfatter 35-50 vægt% majs maltodextrin og 30-35 vægt%  
20 saccharose. Det omfatter også smagsfremstillinger, stivelse og gummi. Det er i al væsentlighed uden dextrose.

Orange Flavour 3 omfatter 90-95 vægt% maltodextrin, terpenfri appelsinolie og gummi. Det er i al væsentlighed uden dextrose og i al væsentlighed uden saccharose.  
25

(vægt% er i forhold til vægten af smagsstofferne).

I hvert af eksemplerne 1 til 4 blev ascorbinsyre og natriumascorbat tilvejebragt i en pose (pose B) som vist i tabel 1b, og de øvrige komponenter blev tilvejebragt  
30 i en separat pose (pose A), som vist i tabel 1a. Hver pose A anvendt i eksempel 1, 2 og 4 omfattede også smagsstoffet og sødemidlet i de respektive mængder anført i tabellerne 2, 3 og 5. I hvert tilfælde blev poserne A og B blandet sammen, og tilført vand til en liter (at fremstille en "prøve").

Tabel 1a: Sammensætning per liter prøve - pose A

| Komponent            | Mængde (g)   |
|----------------------|--------------|
| PEG 3350             | 100.000      |
| Natriumsulfat        | 7.500        |
| Natriumchlorid       | 2.691        |
| Kaliumchlorid        | 1.015        |
| Smagsstof/sødemiddel | Se tabel 2-5 |

5 Tabel 1b: Sammensætning per liter prøve - pose B

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Ascorbinsyre           | 4.700 |
| <i>Natriumascorbat</i> | 5.900 |

### Eksempel 1: Sammenligning af appetitlighed af forskelligt tilsmagte colonrensefremstillinger

10

12 sunde frivillige i et vestligt land blev givet prøver af 5 forskelligt tilsmagte colonrensefremstillinger og bedt om at evaluere deres appetitlighed hver for sig på en skala fra 1 (lav) til 10 (høj).

15 Resultaterne af appetitlighedsforsøgene på afkølede opløsninger er vist i tabel 2.

Tabel 2: Appetitlighedsscore

| Eksempel nr. | Smagsstof        | Smagsstof (g) | Aspartam (g) | Acesulfam K (g) | Smagsscore (gennemsnit) |
|--------------|------------------|---------------|--------------|-----------------|-------------------------|
| 1-1          | Orange Flavour 1 | 0,4           | 0,175        | 0,117           | 6,17                    |
| 1-2          | Orange Flavour 2 | 0,5           | 0,175        | 0,117           | 6,08                    |
| 1-3          | Orange Flavour 3 | 0,6           | 0,175        | 0,117           | 5,92                    |
| 1-4          | Orange Flavour 4 | 0,4           | 0,175        | 0,117           | 4,92                    |

|                    |                                         |      |       |       |      |
|--------------------|-----------------------------------------|------|-------|-------|------|
| Sammenlign.<br>1-5 | MOVIPREP<br>Ungerer Lemon<br>V3938-1N1) | 0,34 | 0,233 | 0,117 | 4,92 |
|--------------------|-----------------------------------------|------|-------|-------|------|

Som det ses i tabel 2 blev opløsningerne omfattende Orange Flavour 1 eller Orange Flavour 2 foretrukket for den citrontilsmagte opløsning ifølge kendt teknik. Orange Flavour 3 var ikke ringere end den kendte tekniks opløsning. De foretrukne opløsninger 1-1, 1-2 og 1-3 indeholdt Orange Flavour 1 og Orange Flavour 2, som omfatter maltodextrin ved niveauerne anført ovenfor. Opløsningen omfattende Orange Flavour 1 var særligt foretrukket. Smagsstoffet i den opløsning indbefattede dextrose. Opløsningerne 1-1, 1-2 var klare, opløsning 1-4 var svagt uigennemsigtig og opløsning 1-3 var grumset.

10

#### **Eksempel 2: Sammenligning af appetitlighed af forskellige appelsinsmagende colonrenseopløsninger**

En gruppe sunde frivillige i et østligt land blev givet prøver af 4 forskelligt tilsmagte colonopløsninger og bedt om at evaluere appetitligheden af hver af opløsningerne på en skala fra 1 (lav) til 10 (høj). Resultaterne af appetitlighedstestene er vist i tabel 3. Antallet af patienter, der fik hver opløsning, er vist i tabellen.

20 Tabel 3: Appetitlighedsscore

| Eksempel nr. | Smagsstof        | n  | Smagsstof (g) | Aspartam (g) | Kalium-acesulfam (g) | Score (gennemsnit) |
|--------------|------------------|----|---------------|--------------|----------------------|--------------------|
| 2-1          | Orange Flavour 1 | 10 | 0,225         | 0,117        | 0,059                | 6,6                |
| 2-2          | Orange Flavour 1 | 7  | 0,6           | 0,175        | 0,117                | 6,86               |
| 2-3          | Orange Flavour 2 | 9  | 0,6           | 0,175        | 0,117                | 5,8                |
| 2-4          | Orange Flavour 3 | 5  | 0,6           | 0,175        | 0,117                | 4,8                |

Som det ses i tabel 3, blev de appelsintilsmagte opløsninger, i hvilke smagsstoffet indbefattede maltodextrin i et niveau som i Orange Flavour 1 og Orange Fla-

vour 2 foretrukket. Opløsningen omfattende Orange Flavour 1 blev særligt foretrukket, især når smagsstoffet var til stede i et niveau på 0,6 g per liter opløsning. Smagsstoffet i denne opløsning indbefattede også dextrose.

### 5 **Eksempel 3: Sammenligning af appetitlighed af forskelligt smagende colonrenseopløsninger**

En yderligere undersøgelse blev udført, ifølge hvilken 15 sunde frivillige i et vestligt land blev givet prøver af 4 forskelligt smagende colonrenseopløsninger (omfattende Orange Flavour 1, Orange Flavour 2, Orange Flavour 3 eller kendt tekniks citron) og bedt om at evaluere appetitligheden af hver af de afkølede opløsninger på en skala fra 1 (lav) til 10 (høj). Smagsoplevelser kan variere mellem kulturer, men det er mere effektivt at fremstille og indregistrere det samme farmaceutiske produkt i adskillige lande. Følgelig blev resultaterne af forsøgene i eksempel 1 og eksempel 2 og den yderligere undersøgelse samlet for at give den gennemsnitlige appetitlighed som vist i tabel 4.

Tabel 4: Gennemsnitlige appetitlighedsscore

| Smagsstof                                | I alt<br>n | Smagsstof<br>(g)      | Aspartam<br>(g)      | Kalium-<br>acesulfam<br>(g) | Score<br>(gennemsnit) |
|------------------------------------------|------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Orange Flavour                           | 124        | 0,6, 0,5<br>eller 0,4 | 0,175<br>eller 0,117 | 0,117<br>eller 0,059        | 5,62                  |
| MOVIPREP<br>(Ungerer Lemon<br>V3938-1N1) | 27         | 0,34                  | 0,233                | 0,117                       | 4,63                  |

20

Som det ses i tabel 4 blev de appelsinsmagende opløsninger foretrukket frem for den citronsmagende opløsning ifølge kendt teknik.

### 25 **Eksempel 4: Sammenligning af appetitlighed af forskellige niveauer af sødemidler og Orange Flavour**

- 4 sunde frivillige blev givet prøver af 8 forskellige colonrenseopløsninger, som hver omfattede en forskellig mængde sødemiddel (enten aspartam eller sucralose) og smagsstof (Orange Flavour 1) og bedt om at evaluere appetitligheden af hver af opløsningerne på en skala fra 1 (lav) til 10 (høj). Ud over smagsstoffet og sødemidlet anført i tabel 5 omfattede prøverne også 0,117 g acesulfam K. Responserne er sammenfattet i tabel 5. For tre af prøverne gav kun tre af de frivillige en evaluering vedrørende smagsniveau.

10

Tabel 5: Appetitlighedsscore

| Eks. nr | Mængde smagsstof 1 (g) og sødemiddel (g) | Gennemsnitlig score | Sødmeniveau |    |         | Oplevet smagsniveau |    |         |
|---------|------------------------------------------|---------------------|-------------|----|---------|---------------------|----|---------|
|         |                                          |                     | For høj     | OK | For lav | For høj             | OK | For lav |
| 4-1     | Orange Flavour 1 0,6<br>Aspartam 0,233   | 7,50                | 2           | 2  | -       | -                   | 3  | 1       |
| 4-2     | Orange Flavour 1 0,6<br>Aspartam 0,175   | 8,25                | -           | 4  | -       | -                   | 4  |         |
| 4-3     | Orange Flavour 1 0,5<br>Aspartam 0,233   | 7,00                | 1           | 2  | 1       | -                   | 2  | 2       |
| 4-4     | Orange Flavour 1 0,5<br>Aspartam 0,175   | 7,00                | -           | 4  | -       | -                   | 2  | 2       |
| 4-5     | Orange Flavour 1 0,6<br>Sucralose 0,233  | 6,25                | -           | 3  | 1       | -                   | 1* | 2*      |
| 4-6     | Orange Flavour 1 0,6<br>Sucralose 0,175  | 5,75                | -           | 2  | 2       | -                   | -  | 3*      |
| 4-7     | Orange Flavour 1 0,5<br>Sucralose 0,233  | 7,25                | -           | 3  | 1       | -                   | 3* | -       |
| 4-8     | Orange Flavour 1 0,5<br>Sucralose 0,175  | 5,5                 | -           | 2  | 2       | -                   | 1  | 3       |

\* resultater blev kun opnået for 3 personer for disse datapunkter.

15

Som det ses i tabel 5 fandtes Orange Flavour 1 ved en koncentration på 0,6 g per liter med aspartam ved en koncentration på 0,175 g per liter at være den mest appetitlige kombination. Det er kombinationen i eksempel 4-2, som er den samme som eksempel 2-2.

5

#### **Eksempel 5: Sammenligning af appetitlighed af appelsintilsmagt colonrensefremstillinger**

7 sunde frivillige blev givet prøver af 6 forskellige appelsinsmagende colonrenseopløsninger og bedt om at evaluere appetitligheden af hver på en skala fra 1 (lav) til 10 (høj). En af opløsningerne (5-3) omfattede Orange Flavour 1 som anvendt i eksempel 1 til 4, og de øvrige 5 opløsninger omfattede forskellige variationer af dette smagsstof. Pose A-sammensætningen indeholdt komponenterne fra tabel 1a sammen med 0,175 g per liter aspartam og 0,117 g per liter acesulfam K, og appelsinsmagsstof. Pose B-sammensætningen var vist i tabel 1b. De 6 forskellige appelsinsmagsstoffer omfattede hver de samme mængder af naturlidentiske smagsstoffer, naturlige smagsfremstillinger og naturlige smagsstoffer, og de var i al væsentlighed uden saccharose. Hver omfattede imidlertid forskellige andele af majs maltodextrin og majs dextrose som vist i tabel 6a, hvor mængderne er vist som %-tal i tabel 6b. Eksempel 5-3 er identisk med eksemplerne 2-2 og 4-2. Resultaterne af appetitlighedsforsøgene er vist i tabel 6a.

Tabel 6a: Appetitlighedsscore

| Eks.nr. | Vægt af maltodextrin (g) | Vægt af dextrose (g) | Vægt af øvrige smagskomponenter (g) | Smagsscore (gennemsnit) |
|---------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 5-1     | 0,442                    | 0,000                | 0,039                               | 4,3                     |
| 5-2     | 0,442                    | 0,060                | 0,039                               | 4,1                     |
| 5-3     | 0,442                    | 0,119                | 0,039                               | 4,7                     |
| 5-4     | 0,442                    | 0,239                | 0,039                               | 5,4                     |
| 5-5     | 0,663                    | 0,119                | 0,039                               | 4,3                     |
| 5-6     | 0,884                    | 0,119                | 0,039                               | 4,6                     |

25 Tabel 6b: Mængder af komponenter som procentdele vægtmæssigt

| Eks.<br>nr. | Maltodextrin |                    |                                 | Dextrose    |                    |                                 |
|-------------|--------------|--------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|---------------------------------|
|             | Vægt<br>(g)  | vægt%<br>smagsstof | vægt% tør<br>sammensæt-<br>ning | vægt<br>(g) | vægt%<br>smagsstof | vægt% tør<br>sammensæt-<br>ning |
| 5-1         | 0,442        | 91,89%             | 0,36%                           | 0,000       | 0%                 | 0%                              |
| 5-2         | 0,442        | 81,70%             | 0,36%                           | 0,060       | 11,09%             | 0,05%                           |
| 5-3         | 0,442        | 73,67%             | 0,36%                           | 0,119       | 19,83%             | 0,10%                           |
| 5-4         | 0,442        | 61,39%             | 0,36%                           | 0,239       | 33,19%             | 0,19%                           |
| 5-5         | 0,663        | 80,76%             | 0,54%                           | 0,119       | 14,50%             | 0,10%                           |
| 5-6         | 0,884        | 84,84%             | 0,72%                           | 0,119       | 11,42%             | 0,10%                           |

Som det ses i tabel 6a ved sammenligning af smagsscoren for eksempel 5-1 til 5-4 (som alle omfatter den samme mængde maltodextrin) blev eksemplerne indeholdende 0,119 g eller 0,239 g dextrose foretrukket for prøverne indeholdende mindre dextrose. En sammenligning af smagsscorene for eksempel 5-3, 5-5 og 5-6 (som alle omfatter den samme mængde dextrose) viser, at eksempel 5-4 omfattende 0,442 g maltodextrin blev foretrukket for eksempel 5-5 og 5-6 omfattende større mængder maltodextrin.

10

Det ses, at prøver omfattende appelsinsmag indeholdende 0,119 g eller 0,239 g dextrose per liter foretrækkes for prøver indeholdende mindre dextrose, og at prøver omfattende appelsinsmag indeholdende 0,442 g maltodextrin per liter foretrækkes for prøver indeholdende større mængder maltodextrin.

15

**Eksempel 6a: Langtidsstabilitet af en sammensætning ifølge frembringelsen.**

Prøver indeholdende komponenterne fra tabel 1a med 0,600 g Orange Flavour 1 eller 0,600 g Orange Flavour 3 blev afprøvet for langtidsstabilitet.

20

Tabel 7: Sammensætning af tørre pulvere til langtidsafprøvning:

| Komponent                | Eksempel 6-1<br>Mængde (g) | Eksempel 6-2<br>Mængde (g) |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| PEG 3350                 | 100,000                    | 100,000                    |
| Natriumsulfat (vandfrit) | 7,500                      | 7,500                      |
| Natriumchlorid           | 2,691                      | 2,691                      |
| Kaliumchlorid            | 1,015                      | 1,015                      |
| Aspartam                 | 0,175                      | 0,175                      |
| Kaliumacesulfam          | 0,117                      | 0,117                      |
| Orange Flavour 1         | 0,600                      | -                          |
| Orange Flavour 3         | -                          | 0,600                      |

Sammensætningerne fra eksempel 6-1 omfatter således de samme komponenter i de samme mængder som i eksempel 2-2, 4-2 og 5-3. Sammensætningerne i eksempel 6-2 omfattede de samme komponenter i de samme mængder som eksempel 2-4. Komponenterne vist i tabel 7 blev pakket i poser (af den samme type anvendt for det markedsførte produkt solgt under navnet MOVIPREP®) og forseglet. Tre forskelligt fremstillede batcher af sammensætningen i eksempel 6-1 blev afprøvet. To forskelligt fremstillede batcher af sammensætningen i eksempel 6-2 blev afprøvet. Poserne blev anbragt under forskellige betingelser:

10

(a) 25°C/60% relativ fugtighed i 24 måneder for eksempel 6-1 og 12 måneder for eksempel 6-2

(b) 40°C/75% relativ fugtighed i 6 måneder for eksempel 6-1 og 6-2.

15

Batchene fra eksempel 6-1 ved betingelserne (a) blev bedømt efter 1, 3, 6, 9, 12, 18 og 24 måneder. Batchene i eksempel 6-2 ved betingelserne (a) blev bedømt efter 1, 3, 6, 9 og 12 måneder. Batchene af begge eksempler under betingelserne (b) blev bedømt efter 1, 3 og 6 måneder. Bedømmelserne var efter

20 følgende kriterier:

Beskrivelse af visuel udseende  
Farve af opløsning

Opalisering  
PEG3350-indhold

|   |                     |                    |
|---|---------------------|--------------------|
|   | Kaliumindhold       | Natriumindhold     |
|   | Chlorindhold        | Sulfatindhold      |
|   | Fugtindhold         | pH                 |
|   | Rekonstitueringstid | Formaldehydindhold |
| 5 | Smag                | Lugt               |

- Alle prøverne var inden for acceptable tolerancer for hvert kriterium ved begge sæt af betingelser (25°C/60% RH og 40°C/75%RH). I særdeleshed var alle prøverne frit flydende uden synlige klumper til hver tidspunkt under begge sæts betingelser.

**Sammenligningseksempel 6b: Sammenligning med langtidsstabiliteten af en sammensætning ifølge kendt teknik.**

- 15 Laxido Orange er en konstitutionsbehandling markedsført af Galen Limited (se <http://www.galen.co.uk>), som omfatter 13,125 g PEG 3350, 350,7 mg natriumchlorid, 178,5 mg natriumhydrogencarbonat, 46,6 mg kaliumchlorid, kaliumacesulfam og appelsinsmagsstof, og leveres som et tørt pulver.
- 20 Prøver af Laxido Orange tørt pulver blev underkastet 6 måneders stabilitetstest som beskrevet i eksempel 6a. Prøverne var inden for de acceptable tolerancer for de fleste af kriterierne ved begge sæt betingelser (25°C/60%RH og 40°C/75%RH). Prøverne havde imidlertid små synlige klumper både på tidspunktet 3 måneder og 6 måneder for begge sæt betingelser.
- 25 Prøver af Laxido Orange blev således nedbrudt i løbet af forsøgsperioden på 3 til 6 måneder. Som set ovenfor i eksempel 6a dannende de appelsinsmagende sammensætninger ifølge frembringelsen ikke klumper i stabilitetstestene ved 3 eller 6 måneder.

**Brugsmodelkrav**

1. Tør sammensætning til iblanding med vand, hvor sammensætningen eventuelt fremstår i to eller flere dele og omfatter per liter slutopløsning følgende
- 5   komponenter:
- (a) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,
- 10   (b) 6 til 9 g natriumsulfat,
- (c) 2 til 3 g natriumchlorid,
- (d) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid,
- 15   (e) 5 til 15 g af en organisk syrekomponent, og
- (f) appelsinsmagsstof.
- 20   2. Sammensætning ifølge krav 1, hvor appelsinsmagsstoffet omfatter maltodextrin i en mængde på 30 til 80 vægt% af smagsstoffet.
3. Sammensætning ifølge krav 1, hvor appelsinsmagsstoffet omfatter maltodextrin i en mængde på 70 til 80 vægt% af smagsstoffet.
- 25   4. Sammensætning ifølge krav 2 eller 3, hvor maltodextrinen er majs maltodextrin.
5. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 4, hvor appelsinsmagsstoffet omfatter dextrose i en mængde på 15 til 25 vægt% af smagsstoffet.
- 30   6. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 5, hvor appelsinsmagsstoffet i alt væsentlighed er uden gummi.

7. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 6, hvor appelsinsmagsstoffet omfatter mindre end 2 vægt% organiske komponenter, bortset fra smagsstoffremstillingerne og komponenterne.
- 5
8. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 7, hvor appelsinsmagsstoffet er til stede i en mængde på 0,1 til 0,9 g per liter slutopløsning.
9. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 8, hvor sammensætningen omfatter et sødemiddel, f.eks. et eller begge af aspartam og kaliumacesulfam (acesulfam K).
- 10
10. Sammensætning ifølge krav 9, hvor aspartam er til stede i en mængde på 0,175 g per liter slutopløsning.
- 15
11. Sammensætning ifølge krav 9 eller krav 10, hvor kaliumacesulfam er til stede i en mængde på 0,117 g per liter slutopløsning.
12. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 11 omfattende ascorbinsyre og natriumascorbat.
- 20
13. Sammensætning ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 12 omfattende per liter slutopløsning, følgende komponenter:
- 25
- (a) 100 g polyethylenglycol (PEG) 3350,
- (b) 7,5 g natriumsulfat,
- (c) 2,691 g natriumchlorid,
- 30
- (d) 1,015 g kaliumchlorid,
- (e1) 4,7 g ascorbinsyre,

45

(e2) 5,9 g natriumascorbat,

(f) 0,6 g appelsinsmagsstof,

5 (g1) 0,175 g aspartam, og

(g2) 0,117 g acesulfam K.

14. Vandig opløsning omfattende vand og

10

(a) 85 til 115 g/l polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

(b) 6 til 9 g/l natriumsulfat,

15

(c) 2 til 3 g/l natriumchlorid,

(d) 0,5 til 1,5 g/l kaliumchlorid,

20 (e) 5 til 15 g/l af en organisk syrekomponent, og

(f) appelsinsmagsstof.

15. Kit som tilvejebringer komponenterne af en sammensætning ifølge et vil-

25 kårligt af kravene 1 til 13 i to eller flere dele.

16. Kit ifølge krav 15 omfattende:

(a) en første beholder indeholdende en første sammensætning, hvilken første sammensætning omfatter per liter slutopløsning:

30

(i) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,

(ii) 6 til 9 g natriumsulfat,

(iii) 2 til 3 g natriumchlorid,

5

(iv) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid, og

(v) appelsinsmagsstof

10 og

(b) en anden beholder indeholdende en anden sammensætning omfattende 5 til 15 g af en organisk syrekomponent per liter slutopløsning.

15 17. Kit ifølge krav 16 omfattende to poser med komponenterne:

#### POSE 1

|    |                   |           |
|----|-------------------|-----------|
|    | PEG 3350:         | 100,000 g |
| 20 | Natriumsulfat     | 7,500 g   |
|    | Natriumchlorid    | 2,691 g   |
|    | Kaliumchlorid     | 1,015 g   |
|    | Aspartam          | 0,175 g   |
|    | Acesulfam K       | 0,117 g   |
| 25 | Appelsinsmagsstof | 0,6 g     |

#### POSE 2

|    |                 |         |
|----|-----------------|---------|
|    | Ascorbinsyre    | 4,700 g |
| 30 | Natriumascorbat | 5,900 g |

18. Enhedsdosissammensætning til iblanding med vand, hvor sammensætningen eventuelt fremstår i to eller flere dele og omfatter følgende komponenter:

- (a) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på 2500 til 4500,
- (b) 6 til 9 g natriumsulfat,
- 5 (c) 2 til 3 g natriumchlorid,
- (d) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid,
- 10 (e) 5 til 15 g af en organisk syrekomponent, og
- (f) appelsinsmagsstof.
19. Opløsning ifølge krav 14, kit ifølge krav 15, 16 eller 17 eller en enhedsdo-
- 15 sis ifølge krav 18, hvilken opløsning, kit eller enhedsdosis har et eller flere ken-  
detegn fra en sammensætning omtalt i et vilkårligt eller flere af kravene 2 til 13.
20. Anvendelse af en colonrenseopløsning omfattende:
- 20 (a) 85 til 115 g polyethylenglycol (PEG) med en gennemsnitlig molekylvægt på  
2500 til 4500,
- (b) 6 til 9 g natriumsulfat,
- 25 (c) 2 til 3 g natriumchlorid,
- (d) 0,5 til 1,5 g kaliumchlorid,
- (e) 5 til 15 g af en organisk syrekomponent, og
- 30 (f) appelsinsmagsstof

til fremstilling af et præparat til rensning af en patients colon, hvor patienten indtager nævnte colonrenseopløsning oralt.

21. Anvendelse ifølge krav 20, i hvilket 1 til 2 liter af colonrenseopløsningen  
5 indtages af patienten.

22. Anvendelse ifølge krav 21, i hvilken colonrenseopløsningen tages som en  
delt behandling med 1 liter renseopløsning som tages som aftenen før en klinisk  
undersøgelse eller procedure, og 1 liter tages tidligt om morgenen på dagen for  
10 undersøgelsen eller proceduren.

23. Anvendelse ifølge krav 20 eller 21, hvor colonrenseopløsningen tages om  
aftenen før en undersøgelse eller procedure.

15 24. Anvendelse ifølge et vilkårligt af kravene 20 til 23, hvor patienten yderligere  
indtager en liter klar væske.

25. Anvendelse ifølge krav 20, hvor aftenen før en coloskopi eller anden un-  
dersøgelse eller procedure en første liter renseopløsning indtages i løbet af ca.  
20 1 time og dernæst indtages 0,5 liter klar væske, og om morgenen for colosko-  
pien eller en anden undersøgelse eller procedure en anden liter renseopløsning  
indtages i løbet af ca. 1 time efterfulgt af 0,5 liter klar væske.

26. Anvendelse ifølge krav 20 i hvilken der om aftenen før en coloskopi eller  
25 anden undersøgelse eller procedure en første liter renseopløsning indtages  
over ca. 1 time og dernæst ca. 1,5 time senere en anden liter renseopløsning  
indtages over ca. en time med en yderligere liter klar væske, der indtages i lø-  
bet af aftenen.

30 27. En tør pulversammensætning omfattende PEG og appelsinsmagsstof, hvil-  
ken sammensætning (i) i al væsentlighed er uden glucose og (ii) fritflydende og  
uden klumper efter 3 måneders opbevaring ved 25 °C og 60% relativ fugtighed.

49

28. Sammensætning omfattende et appelsinsmagsstof til iblanding med vand til fremstilling af en tarmrenseopløsning.

29. Tarmrenseopløsning omfattende et appelsinsmagsstof.

5

30. Sammensætning ifølge krav 27 eller krav 28 eller en tarmrenseopløsning ifølge krav 29, hvor appelsinsmagsstoffet har en eller flere kendetegn omtalt i et vilkårligt eller flere af kravene 2 til 8.

10