

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 386**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/375</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)		
<b>A61P 1/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 33/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 33/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/77</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/047</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2013 E 18210570 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022 EP 3473248**

54 Título: **Composiciones que comprenden polietilenglicol y sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos para su uso como composiciones de limpieza de colon**

30 Prioridad:

**11.09.2012 US 201261699488 P**  
**15.03.2013 US 201361787366 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.05.2022**

73 Titular/es:

**NORGINE BV (100.0%)**  
**Antonio Vivaldistraat 150**  
**1083 HP Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:

**CLAYTON, LUCY;**  
**COCKETT, ALASDAIR;**  
**CHRISTODOULOU, MARK;**  
**DAVIDSON, IAN;**  
**FARRAG, LYNN;**  
**HALPHEN, MARC;**  
**JONES, LEIGHTON;**  
**PETROSSIAN, VANIK;**  
**STEIN, PETER;**  
**TISI, DAVID;**  
**UNGAR, ALEX y**  
**WORTHINGTON, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 909 386 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden polietilenglicol y sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos para su uso como composiciones de limpieza de colon

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de limpieza de colon mediante el uso de soluciones de limpieza de colon, y a las composiciones y kits asociados a las mismas. Las composiciones para la limpieza de colon también se conocen como soluciones de lavado, de limpieza intestinal, purgantes o evacuantes colónicos.

### 1. Antecedentes

10 La limpieza de colon o del intestino es importante antes de numerosos procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, como la colonoscopia, el examen con enema de bario, la sigmoidoscopia y la cirugía de colon. Este tipo de procedimientos suelen realizarse de forma ambulatoria, por lo que es conveniente que el paciente realice la limpieza de colon en su casa, antes de llegar al hospital o a la consulta donde se va a realizar el procedimiento. Por lo tanto, es importante que el paciente cumpla con la normativa sin supervisión médica si se quiere conseguir una limpieza de colon satisfactoria anteriores al procedimiento.

15 El lavado intestinal, en el que se ingiere un gran volumen de una solución acuosa electrolítica que contiene sulfato de sodio y polietilenglicol, es uno de los procedimientos más comunes para la limpieza de colon. Estos agentes osmóticamente activos no son absorbibles o son poco absorbibles, por lo que retienen el agua en el intestino, lo que provoca una diarrea abundante y la limpieza de colon.

20 Para una limpieza eficaz, muchas de estas composiciones deben ser ingeridas en cantidades de entre 2 y 4 litros. El sabor desagradable de estas composiciones, combinado con los grandes volúmenes que hay que ingerir, suele provocar náuseas o vómitos, lo que da lugar a un escaso cumplimiento por parte del paciente y a que no consuma todo el volumen de la solución. Un mal cumplimiento por parte del paciente puede llevar a una preparación inadecuada del colon que, a su vez, puede hacer necesaria la cancelación o repetición de la colonoscopia o, peor aún, la no detección de lesiones o pólipos indicativos de riesgo de cáncer.

25 Una serie de composiciones mejoradas para la limpieza de colon se describen en el documento WO 2004/037292. Una composición para la limpieza de colon según el documento WO 2004/037292 que comprende polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, un componente de ascorbato, electrolitos, edulcorante y aromatizante, se comercializa como polvo para solución oral con el nombre comercial MOVIPREP® (marca registrada de Veinor AG, miembro del grupo de empresas Norgine). La solución MOVIPREP es eficaz a pesar de tomarse en un volumen sustancialmente menor que otras soluciones de limpieza de colon. Por lo general, un paciente adulto sólo necesita tomar 2 litros de la solución (junto con un líquido transparente adicional), lo que supone un beneficio significativo en comparación con la toma de 4 litros de las soluciones anteriores.

30 Un avance reciente en los agentes de limpieza de colon es el producto comercializado como SUPREP por Braintree Laboratories, Inc. SUPRPEP contiene 17,5 g de sulfato de sodio, 3,13 g de sulfato de potasio y 1,6 g de sulfato de magnesio y se toma en un volumen de 473 ml. Un tratamiento comprende dos dosis de esa solución.

35 En la literatura y en los folletos informativos para pacientes que acompañan a los productos de limpieza de colon se mencionan varios regímenes para el momento de la ingestión de las soluciones de limpieza de colon. Por ejemplo, la solución MOVIPREP mencionada anteriormente puede tomarse (opcionalmente con líquidos transparentes adicionales) por la noche anteriores al examen o procedimiento, o la solución MOVIPREP puede tomarse en un régimen de "dosis dividida", con aproximadamente la mitad de la solución de limpieza tomada la noche anteriores al examen o procedimiento ("primera dosis"), y el resto tomada a la mañana siguiente ("segunda dosis"). Del mismo modo, se recomienda tomar el producto SUPREP mencionado anteriormente como primera dosis en la noche anterior al procedimiento de examen, acompañado de un cuarto de agua adicional (946 ml), seguido de una segunda dosis en la mañana de la intervención.

45 Una alternativa a las soluciones de lavado descritas anteriormente son las soluciones salinas hipertónicas de bajo volumen. Algunos ejemplos son el producto fosfosoda de Fleet y las soluciones de picosulfato de sodio. Se trata de soluciones salinas muy concentradas y los pacientes sólo necesitan ingerir un pequeño volumen de de las mismas (unos 100 ml). Sin embargo, estos productos se han asociado a un estado hiposmolar y a un desequilibrio electrolítico en los sujetos, especialmente a la hiponatremia. Están especialmente contraindicados en sujetos con problemas renales.

50 A pesar de los avances realizados, todos los productos de limpieza de colon de tipo lavado que existen en el mercado siguen exigiendo que el sujeto ingiera un gran volumen de solución (2 litros en el caso de la solución MOVIPREP). A muchos sujetos les resulta desagradable o difícil la ingestión de un gran volumen, por lo que el escaso cumplimiento del paciente sigue siendo un problema. Sigue siendo necesario encontrar soluciones alternativas de limpieza de colon que sean eficaces cuando se ingieren en pequeños volúmenes, pero que no causen desequilibrios electrolíticos en los sujetos. También sigue existiendo la necesidad de soluciones de limpieza de colon que sean más agradables de ingerir para los sujetos, pero que conserven una buena eficacia de limpieza.

## 2. Sumario

En un primer aspecto, se proporciona una primera solución de limpieza de colon que comprende:

- 5 (i) de 175 a 225 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;  
 (ii) de 17 a 19 g por litro de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos;  
 (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;  
 (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y  
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Además, se proporciona un kit que comprende:

- 10 - una primera solución de limpieza de colon, y  
 - una segunda solución de limpieza de colon,

en la que la primera solución de limpieza de colon es como se describe en la presente memoria y la segunda solución de limpieza de colon comprende:

- 15 a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de:  
 (i) ácido ascórbico y  
 (ii) una o más sales de ácido ascórbico, estando los componentes (i) y (ii) presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y  
 b) de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

20 La segunda solución de limpieza de colon tiene un sabor sorprendentemente agradable. La relación particular entre el ácido ascórbico y la sal de ácido ascórbico permite equilibrar el sabor salado de la sal de ascorbato con el sabor acidulante del ácido en una medida apetecible, sin reducir el efecto osmótico del componente de ascorbato ni hacer que la solución sea demasiado agria. La solución es muy eficaz como solución de limpieza de colon cuando se ingiere en un volumen menor que muchas soluciones de la técnica anterior, y tiene un buen perfil de tolerabilidad.

25 También se proporciona un kit de la invención para su uso en un procedimiento de limpieza de colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon como se describe en el presente documento; y posteriormente  
 - el sujeto toma una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon como se describe en el presente documento.

## 30 3. Descripción detallada

### a) Contenido de las soluciones

35 Las soluciones de la invención son soluciones acuosas. La mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico se denominará en la presente memoria, por comodidad, "componente ascórbico". Las sales adecuadas del ácido ascórbico incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. Por ejemplo, una sal puede seleccionarse entre las sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. Por ejemplo, las sales preferentes del ácido ascórbico incluyen el ascorbato de sodio, el ascorbato de potasio, el ascorbato de magnesio y el ascorbato de calcio. La relación molar entre (i) el ácido ascórbico y (ii) la o las sales de ácido ascórbico es la relación molar de las molas de ascorbato; por ejemplo, el ascorbato de magnesio comprende dos moles de ascorbato por mol de sal; a efectos de la relación, lo que se cuenta es el número de moles de ascorbato. Las sales de ácido ascórbico particularmente preferentes son el ascorbato de magnesio y el ascorbato de sodio, por ejemplo el ascorbato de sodio. En una realización, la solución comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio (y, preferentemente, ningún otro ascorbato).

Preferentemente, la relación molar de los componentes (i) y (ii) es de 1:4,75 a 1:6,75; más preferentemente de 1:5,0 a 1:6,0; por ejemplo de 1:5,40 a 1:5,80; por ejemplo 15:85.

45 La segunda solución comprende preferentemente anión ascorbato en una concentración de: 300-700mmol por litro, por ejemplo 350-650mmol por litro, por ejemplo 450-600 mmol por litro.

Una segunda solución puede comprender de 50 a 140 g/litro de componente de ascorbato. Por ejemplo, una solución comprende de 60 a 140 g/litro, por ejemplo de 80 a 130 g/litro, por ejemplo de 80 a 120 g/litro, por ejemplo de 100 a 120 g/litro de componente de ascorbato.

5 El ácido ascórbico tiene un peso molecular de 176 g/mol. El ascorbato de sodio tiene un peso molecular de 198 g/mol. Por consiguiente, una mezcla de ácido ascórbico y ascorbato de sodio en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0 tiene ácido ascórbico y ascorbato de sodio presentes en una relación en peso de 1:5,063 a 1:7,875. Por ejemplo, la relación de peso puede ser de 1:5,344 a 1:7,594; más preferentemente de 1:5,625 a 1:6,75; por ejemplo de 1:6,075 a 1:6,525, por ejemplo 1:6,38. Por ejemplo, una solución puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y de 50 a 120 g/litro de ascorbato de sodio, por ejemplo de 12 a 20 g/litro de ácido ascórbico y de 80 a 120 g/litro de ascorbato de sodio (siendo la relación entre ellos la mencionada anteriormente). Por ejemplo, una solución puede comprender de 14 a 16 g/litro de ácido ascórbico y de 92 a 100 g/litro de ascorbato de sodio.

10 El ascorbato de potasio tiene un peso molecular de 214 g/mol. Por consiguiente, una mezcla de ácido ascórbico y ascorbato de potasio en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0 tiene ácido ascórbico y ascorbato de potasio presentes en una relación en peso de 1:5,471 a 1:8,511. Por ejemplo, la relación de peso puede ser de 1:5,776 a 1:8,208; más preferentemente de 1:6,080 a 1:7,295; por ejemplo de 1:6,565 a 1:7,052, por ejemplo 1:6,896. Por ejemplo, una solución puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y de 50 a 125 g/litro de ascorbato de potasio, por ejemplo de 6 a 12 g/litro de ácido ascórbico y de 80 a 120 g/litro de ascorbato de potasio.

15 El ascorbato de magnesio tiene un peso molecular de 374,5 g/mol y cada mol de ascorbato de magnesio proporciona dos moles de ascorbato. En consecuencia, una mezcla de ácido ascórbico y ascorbato de magnesio en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0 (de anión ascorbato) tiene ácido ascórbico y ascorbato de magnesio presentes en una relación en peso de 1:4,794 a 1:7,457. Por ejemplo, la relación de peso puede ser de 1:5,061 a 1:7,191; más preferentemente de 1:5,326 a 1:6,397, por ejemplo de 1:5,753 a 1:6,179, por ejemplo 1:6,042. Por ejemplo, una solución puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y de 45 a 120 g/litro de ascorbato de magnesio, por ejemplo de 6 a 12 g/litro de ácido ascórbico y de 75 a 115 g/litro de ascorbato de magnesio.

20 Dependiendo del pH de la solución, parte del anión ascorbato puede ser protonado y existir así como ácido ascórbico libre en la solución. En el pH de las soluciones que normalmente se administran, sólo una relación muy pequeña de ascorbato se protona. En los cálculos de las concentraciones de "anión ascorbato" que se realizan en el presente documento, la concentración de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todo el anión ascorbato presente, incluida la relación que está protonada.

25 La segunda solución de limpieza comprende polietilenglicol. El polietilenglicol (PEG) puede, por ejemplo, tener un peso molecular medio de 2000 a 8000, por ejemplo de 2500 a 4500 Da, por ejemplo de 2680 a 4020 Da, por ejemplo de 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000, tal como se define en las farmacopeas nacionales. También puede utilizarse PEG8000. Otros ejemplos de PEG adecuados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales son los Macrogol, por ejemplo Macrogol 3350 o Macrogol 4000.

30 La segunda solución de limpieza comprende de 10 a 200 g por litro de PEG. Preferentemente, la solución comprende de 20 a 160 g por litro de PEG, más preferentemente de 40 a 120 g por litro, por ejemplo de 60 a 100 g por litro, por ejemplo de 75 a 85 g por litro, por ejemplo 80 g por litro.

35 La segunda solución de limpieza puede comprender adicionalmente uno o más de:

- c) uno o más electrolitos;
- d) uno o varios sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos;
- e) uno o más agentes aromatizantes;
- f) uno o más edulcorantes.

40 La segunda solución de limpieza puede comprender uno o más electrolitos. Entre los electrolitos se encuentran las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio, especialmente el sodio y el potasio; y las sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y carbonato, especialmente el cloruro. Los electrolitos preferentes son el cloruro de sodio y el cloruro de potasio. En una realización, la solución está esencialmente libre de bicarbonato de sodio, por ejemplo esencialmente libre de cualquier bicarbonato.

45 Por ejemplo, la segunda solución puede comprender cloruro de sodio en una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 3 a 8 g por litro, por ejemplo de 4 a 7 g por litro; por ejemplo de 6,0 a 6,8 g por litro; por ejemplo de 5,6 g por litro o de 6,4 g por litro.

50 Por ejemplo, la segunda solución puede comprender cloruro de potasio en una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, el cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 1 a 7 g por litro, por ejemplo de 1,5 a 5 g por litro, por ejemplo de 1,5 a 3 g por litro, por ejemplo de 2,0 a 2,8 g por litro; por ejemplo de 2,4 g por litro o de 2,6 g por litro.

55 En una realización, la segunda solución comprende cloruro de sodio y cloruro de potasio. Pueden estar presentes en las cantidades mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 4 a 7 g por litro y el cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 1,5 a 3 g por litro.

En las soluciones de la invención descritas en la presente memoria, las cantidades de los componentes individuales recitados no incluyen ningún soluto que pueda estar presente en el agua utilizada para preparar las soluciones, por ejemplo, en zonas de agua dura puede haber cantidades significativas de carbonatos, bicarbonatos o sulfatos de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  presentes en el agua doméstica.

5 La segunda solución de limpieza incluye preferentemente un agente aromatizante. Un aromatizante para su uso en las composiciones de la invención debe enmascarar preferentemente el sabor salado, ser relativamente dulce pero no excesivamente, y ser estable en la composición. Un aromatizante hace que las soluciones sean más agradables al paladar y, por lo tanto, ayuda al cumplimiento del paciente. Los aromatizantes preferentes son el limón, por ejemplo, Ungerer Lemon (disponible en Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP), la fresa, por ejemplo, Ungerer Strawberry, el pomelo, por ejemplo, el polvo aromatizante Ungerer Grapefruit, la grosella negra, por ejemplo, Ungerer Blackcurrant, la piña, por ejemplo, IFF (International Flavours and Fragrances), la naranja, por ejemplo, Firmenich Orange.p. ej. IFF (International Flavours and Fragrances) Polvo aromatizante de piña, naranja p. ej. Firmenich Orange, vainilla/limón y lima p. ej. IFF Vanilla y Givaudin Roure Lemon and Lime Flav-o-lok, ponche de frutas p. ej. Ungerer ponche de frutas, ponche de cítricos, mango y bayas. Estos y otros aromas adecuados pueden obtenerse en International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Inglaterra), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Los aromas preferentes son limón, kiwi, fresa, pomelo, naranja, ponche de frutas y mango. Se consideran especialmente preferentes el sabor a cítricos, a pomelo y a naranja.

La cantidad de aromatizante necesaria depende de la naturaleza y la fuerza del aromatizante en cuestión. Normalmente, es de 0,05 a 4,5 g por litro, por ejemplo de 0,05 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,2 a 1,8 g por litro, por ejemplo de 1,0 a 1,8 g por litro, por ejemplo de 3,0 a 4,5 g por litro, por ejemplo de 0,3 g por litro o de 1,2 g por litro, por ejemplo de 3,2 o 4,2 g por litro.

La segunda solución de limpieza incluye preferentemente un edulcorante. Los edulcorantes a base de azúcares no suelen ser adecuados para las composiciones de limpieza de colon, ya que el suministro de azúcares no absorbidos al colon proporciona un sustrato para las bacterias. Estos azúcares pueden ser metabolizados por las bacterias para formar gases explosivos como el hidrógeno y el metano. La presencia de gases explosivos en el colon puede ser muy peligrosa cuando se van a utilizar aparatos eléctricos durante la colonoscopia u otros procedimientos. Los edulcorantes preferentes son el aspartamo, el acesulfamo de potasio (acesulfamo K), la sucralosa y la sacarina, y/o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos tipos de aspartamo y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender una o ambas sucralosa y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). En una realización preferente, la solución comprende aspartamo o sucralosa, por ejemplo aspartamo.

Alternativamente, las composiciones de la invención pueden estar esencialmente libres de edulcorantes añadidos, por ejemplo para minimizar el número de componentes diferentes en las composiciones.

35 Puede haber un agente acidulante (por ejemplo, ácido cítrico) como potenciador del sabor. Un agente acidulante es un componente que confiere un sabor acidulante a una composición. Otros agentes acidulantes son el ácido málico, el ácido acético, el ácido tartárico, la gluconodeltalactona, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido fítico, el ácido láctico o las sales de los mismos. El agente acidulante (por ejemplo, el ácido cítrico) puede suministrarse en forma encapsulada. El encapsulado proporciona un recubrimiento que aísla el agente acidulante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Existen varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidulantes, disponibles en el mercado. Por ejemplo, del encapsulado puede ser con un recubrimiento soluble en agua.

La cantidad de edulcorante necesaria depende de la naturaleza y la potencia del edulcorante considerado. Normalmente, es de 0,10 a 4 g por litro. Por ejemplo, el edulcorante puede ser aspartamo a razón de 0,5 a 4 g por litro, por ejemplo de 2,5 a 4,0 g por litro, por ejemplo 3,0 g por litro, por ejemplo 3,86 g por litro. Estas cantidades de aspartamo son especialmente adecuadas cuando se utilizan con el aroma de naranja, por ejemplo, el aroma de naranja a 0,2 a 1,8 g por litro, por ejemplo, 1,0 a 1,8 g por litro, por ejemplo, 0,3 g por litro, 0,875 g por litro o 1,2 g por litro. Por ejemplo, el edulcorante puede ser aspartamo a razón de 1,0 a 2,5 g por litro, por ejemplo 1,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo 1,75 g por litro.

50 Por lo tanto, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que comprende:

a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0;

55 b) de 10 a 200 g por litro de PEG.

c) uno o más electrolitos;

e) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y

f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Será evidente para el lector de la presente memoria, que el término "que comprende" y las variaciones gramaticales del mismo, en relación con las realizaciones de la invención descrita, puede ser sustituido en todos los casos (a menos que el contexto dicte lo contrario) por el término "que consiste esencialmente en" o "que consiste en". En el caso de una solución que "que consiste o que consiste esencialmente en" los componentes indicados, el resto está constituido en cada caso por agua.

En particular, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que comprende:

a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0;  
 b) de 10 a 200 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;  
 c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;  
 e) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y  
 f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

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

En particular, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que comprende:

a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0;  
 b) de 10 a 200 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;  
 c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;  
 e) uno o más agentes aromatizantes; y  
 f) uno o más edulcorantes.

En una realización, uno o más componentes de c), d) (cuando están presentes), e) y f) están presentes en la solución. En una presentación alternativa, algunos o todos los componentes c), e) y f) pueden suministrarse por separado de la solución, por ejemplo en un comprimido o cápsula. Por ejemplo, los componentes c) y d) pueden suministrarse en forma de comprimidos. En una realización, la solución puede comprender a) el componente de ascorbato y b) PEG, y aromatizantes y edulcorantes opcionales (e) y f)), y un comprimido o cápsula puede comprender c) el uno o más electrolitos, de nuevo con aromatizantes y edulcorantes opcionales (e) y f). El aroma y los edulcorantes no tienen por qué ser los mismos en el comprimido o la cápsula que en la solución.

En una realización, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que comprende:

- a)
  - (i) de 12 a 20 g por litro de ácido ascórbico y
  - (ii) de 80 a 120 g por litro de ascorbato de sodio

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación en peso de 1:5063 a 1:7,875;  
 b) de 60 a 100 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;  
 c) de 3 a 8 g por litro de cloruro de sodio y de 1 a 7 g por litro de cloruro de potasio;  
 e) uno o más agentes aromatizantes; y  
 f) uno o más edulcorantes.

En una realización, la solución consiste esencialmente en esos componentes; es decir, no contiene ningún otro componente en cantidades significativas. La solución puede, por ejemplo, no contener ningún sulfato.

Por ejemplo, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que consiste esencialmente en:

- a)
  - (i) de 14 a 16 g por litro de ácido ascórbico y
  - (ii) de 92 a 100 g por litro de ascorbato de sodio

- b) de 75 a 85 por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) de 6,0 a 6,8 g por litro de cloruro de sodio y de 2,0 a 2,8 g por litro de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes aromatizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

5 Por ejemplo, se proporciona un kit que comprende una segunda solución de limpieza de colon que consiste esencialmente en:

- a)
  - (i) 15,08 g por litro de ácido ascórbico y
  - (ii) 96,22g por litro de ascorbato de sodio

- 10 b) 80g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) 6,4 g por litro de cloruro de sodio y 2,4 g por litro de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes aromatizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

15 Por ejemplo, el aromatizante y el edulcorante pueden ser 1,20 g por litro de sabor a naranja y 3,86 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 3,20 g por litro de aroma de cítricos y 1,75 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el aromatizante y el edulcorante pueden ser 4,20 g por litro de sabor a naranja y pomelo y 1,75 g por litro de aspartamo.

20 Preferentemente, la segunda solución de limpieza de colon es hiperosmótica. Es decir, tiene una fuerza osmótica superior a la de la sangre en el cuerpo humano. Puede, por ejemplo, tener una osmolalidad medida en el intervalo de 500 a 2000 mOsmol/kg. Por ejemplo, la osmolalidad puede estar en el intervalo de 700 a 1800 mOsmol/kg. Por ejemplo, los solutos en 500 ml de la solución pueden tener un valor V(350) medido de 1000 a 2000 ml, por ejemplo de 1300 a 2000 ml, por ejemplo de 1400 a 1900 ml, y estar en un volumen de 400 a 600 ml, por ejemplo 500 ml. El valor V(350) es el volumen de agua que se necesita para proporcionar una solución con una osmolalidad de 350mOsmol/kg, siendo el volumen total el volumen final después de haber añadido un volumen de agua a una solución que tiene un volumen inicial.

30 La osmolalidad puede medirse de varias maneras. En general, se utiliza la depresión del punto de congelación o la alteración de la presión de vapor. Por ejemplo, se puede utilizar un osmómetro Advanced Instruments, Inc Modelo 3250 (un dispositivo de depresión del punto de congelación). También se puede utilizar la medición de la presión de vapor, por ejemplo con un dispositivo Vapro 5600 del Grupo ELITech. Los valores de osmolaridad citados en el presente documento se consideran preferentemente valores medidos con un osmómetro de depresión del punto de congelación, por ejemplo, con un osmómetro Advanced Instruments, Inc. modelo 3250, siguiendo el procedimiento operativo estándar.

También se proporciona un kit que comprenda una solución de limpieza de colon que comprenda:

- a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de
    - 35 (i) ácido ascórbico y
    - (ii) una o más sales de ácido ascórbico
- los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y
- b) de 10 a 200 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da; y 500 ml de la solución con un valor de osmolalidad V(350) de 1300 a 2300 ml.

40 Por ejemplo, 500 ml de la solución pueden tener un valor de osmolalidad V(350) de 1500 a 2100 ml, por ejemplo de 1700 a 2000 ml, por ejemplo de 1800 a 1900 ml.

b) Contenidos opcionales adicionales de las soluciones

A menos que se indique lo contrario, las soluciones pueden incluir uno o más componentes opcionales adicionales:

(i) antioxidantes

45 En general, no es necesario que las soluciones incluyan conservantes o antioxidantes. No obstante, pueden utilizarse bajos niveles de antioxidantes o conservantes si es necesario.

(ii) laxantes

50 En general, las soluciones en la presente memoria descritas son eficaces sin necesidad de ningún ingrediente activo adicional. No obstante, puede incluirse otro ingrediente activo si es necesario. Por ejemplo, puede haber un laxante, por ejemplo un laxante estimulante. Por ejemplo, se puede utilizar bisacodilo, aceite de ricino, senna o bisoxatina. Un ejemplo de solución de limpieza de colon que contiene bisoxatina se conoce por el documento WO2013001315.

## (iii) Medios de contraste

Para ciertos usos, uno o más medios de contraste pueden ser incluidos en una solución de la invención. Ejemplos de medios de contraste incluyen productos de bario o yodo, diatrizoato (comercializado, por ejemplo, como HYPaque 50), metrizoato (comercializado, por ejemplo, como ISOPaque 370), ioxalgate (comercializado, por ejemplo, como HEXABRIX), iopamidol (comercializado, por ejemplo, como ISOVUE 370), iohexol (comercializado, por ejemplo, como OMNIPaque 350), ioxilan (comercializado, por ejemplo, como OXILAN 350), iopramida (comercializado, por ejemplo, como ULTRA VIST 370), iodixanol (comercializado, por ejemplo, como VISIPaque 320) y/o un ácido diatrizoico o su forma aniónica diatrizoato (también conocido como ácido amidotrizoico, o ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoico; comercializado, por ejemplo, como HYPaque). Alternativamente, la solución de la invención puede utilizarse junto con (por ejemplo, simultáneamente, antes o después) la administración de un agente o medio de contraste.

## (iv) Tintes y colorantes

Para ciertos usos (por ejemplo, endoscopia de fluorescencia), se pueden incluir en una solución de la invención uno o más colorantes o tintes que sean marcadores de una patología particular de la mucosa. Los colorantes pueden ser selectivos. Por ejemplo, puede utilizarse hexaminolevulinato, por ejemplo como su sal HCl (comercializada como CYSVIEW). Pueden utilizarse otros marcadores de patología de la mucosa colónica o rectal. Por ejemplo, el azul de metileno, que puede teñir la mucosa normal, pero los pólipos no se tiñen y se hacen más claramente visibles.

Otros colorantes y tintes que pueden mencionarse son: curcumina, riboflavina, riboflavina-5'-fosfato, tartrazina, amarillo de quinoleína, amarillo ocaso, naranja FCF, amarillo S, cochinilla, ácido carmínico, carmines, azorrubina, carmoisina, ponceau 4R, rojo cochinilla A, rojo Allura AC, azul patente EV, indigotina, carmín índigo, azul brillante FCF, clorofilas y clorofilinas, complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas, Verde S, Caramelo liso, Negro brillante BN, Negro PN, Carbón vegetal, Marrón HT, Carotenos, Luteína, Rojo remolacha, Betanina, Antocianinas, Carbonato cálcico, Dióxido de titanio, Óxidos e hidróxidos de hierro, Amaranto, Marrón F, Eritrosina, Lithol Rubine B y/o Rojo 2G. Otros colorantes y tintes que se pueden mencionar son: fucsina ácida, rojo Alba, verde cianina de Alizarina F, púrpura de Alizurool S5, rojo Allura AC, alfazurina F, rojo lago brillante R, dibromofluoresceína, diiodofluoresceína, eosina, eritrosina amarillenta Na, verde rápido FCF, Rojo flamígero, Fluoresceína, Helindona rosa CN, Azul de indantreno, Burdeos de lago B, Rubina de litol B Ca, Amarillo de nafta 5, Naranja II, Floxina B, Ponceau 5X, Piranina concentrada, Verde de quinizarina 5S, Tetrabromo-fluoresceína, Tetrachlorotetrabromo fluorescein, Toney red, Uranine, Alcian Blue, Anazolene Sodium, Brilliant Green, Cantaxanthin, Carthamin, Citrus Red 2, Evan's Blue, Fast Green FCF, Indocyanine Green, Methyl Blue, Methylene Blue, N-(p-Metoxifenil)-p-fenilendiamina, Ponceau 3R, Ponceau SX, Piranina, Rodamina B, Rojo Saunders, Negro Sudán B, Azul Sulfano, Cloruro de Tolonio, y/o Rojo Vital o equivalentes o cualquier combinación de los mismos.

Alternativamente, la solución de la invención puede utilizarse junto con (por ejemplo, simultáneamente, antes o después) la administración de un colorante o tinte. Se puede proporcionar un colorante o un tinte en forma de liberación lenta o retardada, por ejemplo se puede mencionar el azul de metileno de liberación retardada (por ejemplo el formato MMX de azul de metileno de liberación colónica).

## (v) Tensioactivos

En una solución de la invención puede incluirse un tensioactivo. Un tensioactivo puede ayudar a evitar la persistencia de burbujas en el colon. Estas burbujas pueden interferir en la visualización de las características del colon durante la colonoscopia. Entre los tensioactivos que pueden mencionarse figuran la simeticona (o cualquier mezcla de polidimetilsiloxano y gel de sílice), la dimeticona. Las soluciones de limpieza intestinal que contienen simeticona se describen en el documento WO2009052256.

## (vi) Lubricantes

Se puede incluir un lubricante en una solución de la invención. La inclusión de un lubricante puede ayudar a la inserción del colonoscopio y facilitar la realización de la colonoscopia. Los lubricantes adecuados son el glicerol o la silicona.

## (vii) Compuestos disruptor de la biopelícula

En una solución de la invención puede incluirse un compuesto disruptor de la biopelícula. Un compuesto disruptor de biopelícula puede ayudar a separar de la mucosa colónica una capa adherente de polisacáridos que contiene ADN, la llamada "biopelícula". La eliminación de esa capa puede ayudar a conseguir una mucosa más limpia y/o más fácil de visualizar o teñir.

Entre los componentes o agentes disruptores de la biopelícula que pueden mencionarse figuran enzimas como la desoxirribonucleasa (DNasa), la N-acetilcisteína, la alginato liasa, la dispersina B de la glucosidohidrolasa; inhibidores de detección del quórum, por ejemplo péptido inhibidor del ácido ribonucleico III, extractos de *Salvadora persica*, péptido estimulante de la competencia, patulina y ácido penicílico; péptidos - péptidos derivados de la catelicidina, péptido lítico pequeño, PTP-7 (un péptido lítico pequeño, véase por ejemplo haridia (201 1) J. Microbiol.

49(4):663-8, Epub 201 1 Sep 2), óxido nítrico, neoemulsiones ozono, bacteriófagos líticos, lactoferrina, hidrogel de xilitol, quelantes sintéticos del hierro, componentes del arándano rojo, curcumina, nanopartículas de plata, ácido acetil- 1 1 - cetop-boswélico (AKBA), componentes del café de cebada, probióticos, sinefungina, S-adenosilmetionina, S-adenosil-homocisteína, furanonas de Delisea, N-sulfonil homoserina lactonas y/o antibióticos macrólidos o cualquier combinación de los mismos.

Alternativamente, la solución de la invención puede usarse junto con (por ejemplo, simultáneamente, antes o después) la administración de un compuesto disruptor de la biopelícula. Se puede administrar un compuesto disruptor de la biopelícula hacia el final de la ingestión de la solución de la invención, o poco después de la finalización de la ingestión de la solución de la invención, para la interrupción de la biopelícula justo antes de la colonoscopia.

(viii) Ácidos orgánicos

Parte de la carga osmótica de la solución puede ser proporcionada por un ácido orgánico o sales de un ácido orgánico distinto del ácido ascórbico. Por ejemplo, el ácido cítrico y/o las sales de los mismos pueden sustituir una parte o la totalidad del ascorbato en las soluciones. A lo largo de la presente descripción, el ácido ascórbico puede ser sustituido por el ácido cítrico. La sal de ascorbato puede ser sustituida por la sal de citrato. Se prefieren especialmente el citrato de sodio, el citrato de potasio y el citrato de magnesio.

#### c) Usos de las soluciones de la invención

Las soluciones de la invención se utilizan para la limpieza de la limpieza del colon o el intestino. También son útiles en el tratamiento de la impactación fecal o el estreñimiento.

Cuando se lleva a cabo un tratamiento de limpieza intestinal, el sujeto suele tomar una dosis única o una dosis dividida de solución de limpieza. En un tratamiento de dosis dividida, normalmente se toman dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, por ejemplo un intervalo de una noche. Alternativamente, en un tratamiento de dosis dividida se pueden tomar dos dosis en el mismo día, por ejemplo durante el día anterior a un procedimiento terapéutico o quirúrgico, o durante el día de un procedimiento terapéutico o quirúrgico. Cada dosis en un tratamiento de dosis dividida es menor que la dosis en el tratamiento de dosis única. En un tratamiento de dosis dividida, las dos dosis pueden tener cada una la misma composición, o pueden ser diferentes.

Para un tratamiento de dosis única, la solución de la invención puede ser ingerida en un volumen de 700 a 1500 ml. Por ejemplo, el sujeto puede ingerir de 750 ml a 1300 ml de la solución, por ejemplo de 800 a 1200 ml, por ejemplo de 900 a 1100 ml, por ejemplo 1000 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 975 a 1005 ml. En una realización, el sujeto puede ingerir algún líquido transparente adicional. El líquido transparente adicional puede ser ingerido después de ingerir la solución. Alternativamente, el fluido transparente adicional puede ser coadministrado con la ingesta de la solución de la invención. Por "coadministración" se entiende la ingestión coordinada de una solución de la invención con un fluido transparente; es decir, que el sujeto ingiere una parte de la solución de la invención, pero no necesariamente toda la dosis, posteriormente un poco de fluido transparente y después más solución de la invención.

Para un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención puede tomarse como una o ambas dosis, teniendo cada dosis un volumen de 200 a 1000 ml. Por ejemplo, el sujeto puede ingerir (como una de las dosis) de 300 ml a 1000ml de la solución, por ejemplo de 300 ml a 900 ml, por ejemplo de 300 ml a 800 ml, por ejemplo de 400 ml a 700 ml, por ejemplo de 400 a 600 ml, por ejemplo de 450 a 550 ml, por ejemplo de 500 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 473 a 502 ml. El volumen combinado de la primera y la segunda dosis es preferentemente inferior a 2 litros. Preferentemente, es de 1750 ml o menos, por ejemplo 1500 ml o menos, por ejemplo 1250 ml o menos. Para la mayoría de los sujetos adultos, se utiliza un volumen combinado de más de 500 ml, por ejemplo más de 750 ml. Por ejemplo, se utiliza un volumen combinado de 500 ml a 1750 ml, por ejemplo de 750 ml a 1500 ml, por ejemplo de 1000 ml a 1500ml, por ejemplo 1000 ml o 1250 ml. Por ejemplo, la primera dosis puede tener un volumen de 500 ml (por ejemplo, un volumen de 473 a 502 ml o 750 ml (por ejemplo, un volumen de 739 a 768 ml) y la segunda dosis puede tener un volumen de 500 ml (por ejemplo, un volumen de 473 a 502 ml).

En una realización, el sujeto puede ingerir algún fluido transparente adicional con cada o cualquiera de las dosis de la solución de limpieza de colon. El líquido transparente adicional puede tomarse después de ingerir una dosis de la solución. Alternativamente, el fluido transparente adicional puede ser coadministrado con la ingesta de una dosis de la solución de la invención; es decir, el sujeto ingiere algo de la solución de la invención, pero no necesariamente toda la dosis, posteriormente algo de fluido transparente y posteriormente más solución de la invención.

En el procedimiento, hay típicamente un intervalo de tiempo entre la ingestión de la primera dosis y la ingestión de la segunda dosis. Generalmente, el intervalo de tiempo es de al menos 4 horas, por ejemplo 6 horas o más, por ejemplo 8 horas o más. Normalmente, el intervalo de tiempo es inferior a 15 horas. El intervalo de tiempo entre el inicio de la primera dosis y el inicio de la segunda puede ser, por ejemplo, el tiempo entre una noche y la mañana siguiente, por ejemplo de 12 a 16 horas, por ejemplo 14 horas. Por ejemplo, el sujeto puede dormir (por ejemplo durante la noche) entre la toma de la primera y la segunda dosis.

- Alternativamente, el intervalo de tiempo entre la ingestión de la primera dosis y la ingestión de la segunda dosis puede ser de al menos 10 minutos, por ejemplo de 10 minutos a 4 horas, por ejemplo de 30 minutos a 4 horas, por ejemplo de 30 minutos a dos horas. Por ejemplo, el sujeto puede ingerir la primera y la segunda dosis de colon la noche anterior a un procedimiento quirúrgico o de diagnóstico. El intervalo de tiempo entre la ingesta de la primera solución y la ingesta de la segunda solución puede determinarse por el tiempo que tarda el sujeto en experimentar una defecación. Por ejemplo, el sujeto toma la segunda dosis cuando el primer movimiento intestinal se ha producido después de completar la ingestión de la primera solución. Alternativamente, el sujeto ingiere la segunda dosis cuando se ha producido el primer movimiento intestinal, incluso si la ingestión de la primera dosis no es completa.
- 5 Durante la ingestión de la primera o segunda dosis, o durante el intervalo de tiempo entre la ingestión de la primera dosis y la segunda, el sujeto puede tomar adicionalmente un laxante estimulante (también conocido como agente procinético). Un laxante estimulante puede ayudar a realizar una buena limpieza. Algunos ejemplos de laxantes estimulantes son los laxantes de contacto, por ejemplo el bisacodilo, el aceite de ricino, el sen o la bisoxatina. Los ejemplos de laxantes estimulantes también incluyen agentes osmóticos adicionales, por ejemplo, sales de magnesio, como el citrato de magnesio. Si se incluye un laxante estimulante en el régimen, la duración del intervalo de tiempo puede acortarse. Por ejemplo, puede ser de 10 minutos a 15 horas, por ejemplo de 1 a 15 horas, por ejemplo de 1 a 12 horas, por ejemplo de 2 a 10 horas.
- 10 Durante el intervalo de tiempo entre la administración de la primera dosis y la segunda, es muy probable que el sujeto experimente un movimiento intestinal. Ventajosamente, el sujeto espera a que se produzca la defecación antes de tomar la segunda dosis.
- 15 En un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención puede tomarse para una o para las dos dosis. Preferentemente, la solución de la invención se toma como la segunda solución. Por ejemplo, el sujeto puede ingerir de 300 ml a 1000 ml de la solución de la invención como segunda solución, por ejemplo de 300 ml a 900 ml, por ejemplo de 300 ml a 800 ml, por ejemplo de 400ml a 700 ml, por ejemplo de 400 a 600 ml, por ejemplo de 450 a 550 ml, por ejemplo de 500 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 473 a 502 ml.
- 25 La primera solución puede ser una solución de constitución diferente a la segunda solución. Así, en una realización preferente de un tratamiento de limpieza intestinal de dosis dividida, un sujeto toma una dosis de una solución de limpieza inicial, opcionalmente seguida de algún líquido transparente adicional. Después de un intervalo, el sujeto toma una dosis de la solución de la invención, opcionalmente seguida de algún líquido transparente adicional.
- 30 El volumen de líquido transparente que un sujeto ingiere después de la primera o segunda dosis puede estar en un intervalo con un límite inferior de 100 ml, 200 ml, 300 ml, 400 ml o 500 ml. Preferentemente, el límite inferior es de 300 ml, 400 ml o 500 ml. El volumen puede estar en un intervalo con un límite superior de 1200 ml, 1100 ml, 1000 ml, 900 ml o 800 ml. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 100 ml a 1200 ml, por ejemplo 200 ml a 1100 ml, por ejemplo 300 ml a 1000 ml, por ejemplo 500 ml a 900 ml, por ejemplo 1000 ml, por ejemplo 875 ml, por ejemplo 500 ml a 800 ml. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 300 ml a 900 ml, por ejemplo de 400 ml a 800 ml, por ejemplo de 500 ml a 800 ml. El líquido transparente adicional puede ser ingerido en un volumen de al menos 500 ml. Por ejemplo, puede ser de al menos 473 a 502 ml. Las instrucciones proporcionadas al sujeto pueden sugerir que el líquido transparente adicional se ingiera durante un período de aproximadamente una hora, por ejemplo en fracciones de 150 a 200 ml cada 15 a 20 minutos. El líquido transparente adicional puede tomarse después de tomar una dosis de la solución. Alternativamente, el fluido transparente adicional puede ser coadministrado con la ingesta de una dosis de la solución de la invención; por ejemplo, el sujeto puede ingerir fluido transparente entre fracciones de la solución de la invención; por ejemplo, el sujeto puede ingerir una taza de la solución de la invención, seguida de una taza de fluido transparente, seguida de más tazas de la solución de la invención.
- 35 40 45 Un fluido transparente para tomar como fluido transparente adicional, o para usar como fluido transparente al preparar una solución, puede ser cualquier fluido que permita la inspección de la salida del colon. El líquido transparente tampoco debe impedir la inspección del colon durante la colonoscopia. Normalmente, el fluido transparente es una bebida a base de agua, incluyendo, por ejemplo, agua, limonada, bebidas de cola, refrescos, zumos de fruta transparentes e incluso bebidas claras que contienen alcohol, por ejemplo, cerveza. Es deseable que el fluido transparente no contenga cantidades sustanciales o esencialmente cualquier fibra dietética, ya que dicha fibra interfiere con la limpieza de colon según la presente invención. Por lo tanto, los zumos de frutas, por ejemplo el de naranjas y el de kiwi, y los "zumos" de frutas deben colarse antes de su uso. Los refrescos de fruta transparentes, por ejemplo el refresco de lima o el té (por ejemplo el té verde), suelen ser adecuados. Teniendo en cuenta la conveniencia de evitar las bebidas que contienen glucosa, para reducir el riesgo de que se acumulen concentraciones explosivas de hidrógeno o metano en el intestino, son especialmente adecuadas las bebidas "dietéticas" que no contienen azúcar o tienen un bajo contenido de azúcar, por ejemplo, las bebidas líquidas para diabéticos, la Coca-Cola dietética (RTM), la limonada dietética, las bebidas carbonatadas dietéticas o los refrescos dietéticos. El fluido transparente preferente es el agua.
- 50 55 60 El procedimiento de la invención puede utilizarse para la limpieza del colon antes de llevar a cabo un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, el recto o el ano o en cualquier otra parte del abdomen de un

5 sujeto. El sujeto es preferentemente un ser humano. El procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, una colonoscopia (como la colonoscopia CAP y/o la colonoscopia de banda estrecha), un examen con enema de bario, una sigmoidoscopia (por ejemplo, una sigmoidoscopia flexible) o una cirugía de colon. El procedimiento de la invención puede ser un procedimiento de limpieza de colon antes de un procedimiento quirúrgico o de diagnóstico que comprende la administración de la primera solución y después de un intervalo de tiempo la administración de la segunda solución antes de dicho procedimiento.

10 Las soluciones, composiciones y kits descritos en el presente documento también se utilizan en el tratamiento del estreñimiento y la impactación fecal. También se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino. La invención proporciona así soluciones, composiciones y kits como los descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento del estreñimiento o la impactación fecal, o en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino. La invención también proporciona procedimientos para tratar el estreñimiento o la impactación fecal, o en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino que comprenden la administración de soluciones como las descritas en el presente documento.

15 Como se mencionó anteriormente, un tratamiento de limpieza intestinal típicamente implica que un sujeto tome una dosis única o una dosis dividida de solución de limpieza. El volumen de solución que un sujeto toma en un tratamiento de dosis única se describe más arriba. El sujeto puede tomar algún líquido transparente adicional después de tomar la solución como se describe anteriormente. El volumen de solución que un sujeto toma en un tratamiento de dosis dividida se describe más arriba. El sujeto puede tomar un poco de líquido transparente adicional después de cada una o de cualquiera de las dosis de la solución como se ha descrito anteriormente.

20 d) Composiciones para preparar dosis de soluciones

También se proporciona un kit que comprende una composición (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo) para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon. La composición puede estar en una cantidad para la preparación de una dosis de la solución, por ejemplo, una dosis de 500 ml (por ejemplo, una dosis de 473 a 502 ml). También se proporciona un kit que comprende una composición para mezclar con agua, en el que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende:

a) de 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de:

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y

b) de 5 a 100 g de polietilenglicol.

30 Por ejemplo, los componentes pueden estar en polvo seco, granulado u otra forma seca. También pueden presentarse en forma de concentrados o lodos. Los componentes pueden tener la misma o diferentes formas físicas. Por ejemplo, la composición es una composición seca, por ejemplo una composición de polvo seco. Por ejemplo, uno o ambos componentes a) y b) son polvos secos. En un polvo seco, es posible que uno o más componentes sean un hidrato de sal.

35 Como se indica en la sección 3a), el anión ascorbato se proporciona mediante una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferentes del componente de ascorbato son las expuestas anteriormente en relación con las soluciones.

40 La composición comprende preferentemente anión ascorbato en una cantidad de 150 a 350 mmol, por ejemplo 175-325 mmol, por ejemplo 225-300 mmol.

45 El ácido ascórbico tiene un peso molecular de 176 g/mol y el ascorbato de sodio tiene un peso molecular de 198 g/mol. Por consiguiente, el anión ascorbato de 150 a 400 mmol puede ser proporcionado por 3,3 a 12,8 g de ácido ascórbico y 24,3 a 69 g de ascorbato de sodio, por ejemplo 5,0 a 10 g de ácido ascórbico y 40 a 60 g de ascorbato de sodio; por ejemplo 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y 40 a 60 g de ascorbato de sodio; por ejemplo, 7,0 a 8,0 g de ácido ascórbico y 44 a 52 g de ascorbato de sodio; por ejemplo, 7,0 a 8,0 g de ácido ascórbico y 46 a 50 g de ascorbato de sodio.

50 El ascorbato de potasio tiene un peso molecular de 214 g/mol. Por consiguiente, el anión ascorbato de 150 a 400 mmol puede ser proporcionado por 3,3 a 12,8 g de ácido ascórbico y 26 a 75 g de ascorbato de potasio, por ejemplo 5,0 a 10 g de ácido ascórbico y 45 a 65 g de ascorbato de potasio; por ejemplo 7,0 a 8,0 g de ácido ascórbico y 47 a 56 g de ascorbato de sodio.

55 El ascorbato de magnesio tiene un peso molecular de 374,5 g/mol y cada mol de ascorbato de magnesio proporciona dos moles de ascorbato. Por consiguiente, el anión ascorbato de 150 a 400 mmol puede ser proporcionado por 3,3 a 12,8 g de ácido ascórbico y 23 a 65 g de ascorbato de magnesio, por ejemplo 5,0 a 10 g de ácido ascórbico y 38 a 57 g de ascorbato de magnesio; por ejemplo 7,0 a 8,0 g de ácido ascórbico y 42 a 49 g de ascorbato de magnesio.

En forma sólida, el ácido ascórbico se compone típicamente de ácido ascórbico libre protonado. En los cálculos de las concentraciones de "anión ascorbato" que se realizan en el presente documento, el número de moles de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todo el anión ascorbato presente, incluida la relación que está protonada.

- 5 El peso del componente de ascorbato puede ser de 20 a 85 g, por ejemplo de 25 a 75 g, por ejemplo de 20 a 60 g, por ejemplo de 50 a 60 g.

En una realización, el componente de ascorbato comprende (o consiste esencialmente en) ascorbato de sodio y ácido ascórbico. Por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad total y en una relación de peso como la mencionada anteriormente.

- 10 Las formas preferentes del PEG son las expuestas anteriormente en la sección 3a), en relación con las soluciones de la invención. La composición comprende de 5 a 100 g de PEG. Preferentemente, la composición comprende de 10 a 80 g de PEG, más preferentemente de 20 a 60 g, por ejemplo de 30 a 50 g, por ejemplo de 37,5 a 42,5 g, por ejemplo 40 g de PEG.

La composición puede comprender adicionalmente uno o más de:

- 15 c) uno o más electrolitos;  
d) uno o varios sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos;  
e) uno o más agentes aromatizantes; y  
f) uno o más edulcorantes.

- 20 Los electrolitos preferentes son los expuestos en la sección 3a), en relación con las soluciones. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de sodio en una cantidad de 0,5 a 5 g, por ejemplo de 1,5 a 4 g, por ejemplo de 2,0 a 3,5 g, por ejemplo de 2,8 g o 3,2 g. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de potasio en una cantidad de 0,5 a 5g, por ejemplo de 0,5 a 3,5 g, por ejemplo de 0,75 a 2,5 g, por ejemplo de 0,75 a 1,5 g, por ejemplo de 1,0 a 1,4 g, por ejemplo de 1,2 g o 1,3 g. En una realización, la composición está esencialmente libre de bicarbonato de sodio, por ejemplo esencialmente libre de cualquier bicarbonato.

- 25 Los sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a), en relación con las soluciones. Por ejemplo, la composición puede comprender un componente de sulfato en una cantidad de 1 a 10 g, por ejemplo de 2,5 a 7,5 g, por ejemplo de 4 a 7,5 g, por ejemplo de 5 a 7 g, por ejemplo de 6 g. La una o más sales de sulfato pueden proporcionarse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable: pueden ser anhídras o estar en una forma hidratada. Los pesos mencionados en el presente documento se refieren al peso de la sal de sulfato, excluyendo el agua de hidratación. Una forma de hidrato puede estar presente en la composición de polvo seco, y esa composición se sigue considerando "seca" en el presente documento. En una realización preferente alternativa, la composición no comprende un componente de sulfato; es decir, la composición está esencialmente libre de sulfatos de metales alcalinos y sulfatos de metales alcalinotérreos; en particular, esencialmente libre de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio.

- 35 Los agentes aromatizantes preferentes son los expuestos en la sección 3a), en relación con las soluciones. Por ejemplo, la cantidad de agente aromatizante puede ser de 0,025 a 2,25 g, por ejemplo de 0,025 a 1,0 g, por ejemplo de 0,1 a 0,9 g, por ejemplo de 0,5 a 0,9 g, por ejemplo de 1,5 a 2,25 g, por ejemplo de 0,15 g o 0,6 g, por ejemplo de 1,6 o 2,1 g.

- 40 Los edulcorantes preferentes son los expuestos en la sección 3a), en relación con las soluciones. La cantidad de edulcorante necesaria depende de la naturaleza y la potencia del edulcorante considerado. Por ejemplo, la cantidad de edulcorante puede ser de 0,05 a 2 g, por ejemplo de 0,25 a 2 g, por ejemplo de 1,25 a 2 g, por ejemplo de 1,5 g, por ejemplo de 1,93 g. Estas cantidades de aspartamo son especialmente adecuadas cuando se utilizan con el aroma de naranja, por ejemplo, el aroma de naranja de 0,1 a 0,9 g, por ejemplo de 0,5 a 0,9 g, por ejemplo de 0,15 g, 0,4375 g o 0,6 g. Por ejemplo, el edulcorante puede ser aspartamo de 0,5 a 1,25 g, por ejemplo de 0,75 a 1,0 g, por ejemplo 0,875 g.

En particular, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende :

- a) de 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de:

- (i) ácido ascórbico y  
(ii) una o más sales de ácido ascórbico

- 50 los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0;  
b) de 5 a 100 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.  
c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;  
e) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes;  
f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

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

En una realización, se proporciona un kit que incluye una composición que comprende:

- a)
- 5 (i) de 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y  
(ii) de 40 a 60 g de ascorbato de sodio
- los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación en peso de 1:5063 a 1:7,875;
- b) de 30 a 50 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- 10 c) de 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y de 0,5 a 3,5 g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes aromatizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

En una realización, se proporciona un kit que incluye una composición que comprende:

- a)
- 15 (i) 7,43g de ácido ascórbico y  
(ii) 48,11g de ascorbato de sodio
- b) 40g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) 3,20 g de cloruro de sodio y 1,20 g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes aromatizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.
- 20 Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 0,60 g de aroma de naranja y 1,93 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,60 g de aroma de cítricos y 0,875 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 2,10 g de aroma de pomelo y 0,875 g de aspartamo.

En una realización, la composición consiste esencialmente en estos componentes; es decir, no contiene ningún otro componente en cantidades significativas. La composición puede, por ejemplo, no contener ningún sulfato.

- 25 Uno o más de los componentes a) a f) pueden presentarse en forma sólida, o en forma semisólida (por ejemplo en forma de gel).

- En una realización, uno o más componentes de c), d) (cuando están presentes), e) y f) están presentes en la composición para formar una solución. En una presentación alternativa, algunos o todos los componentes c), d) (cuando estén presentes), e) y f) pueden proporcionarse por separado de la composición para formar la solución, por ejemplo en un comprimido o cápsula. En una realización, se puede proporcionar el componente de ascorbato y PEG, y el aromatizante y edulcorante opcionales, en una forma para mezclar con agua, y un comprimido o cápsula que comprende el o los electrolitos y/o el o los sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, de nuevo con el aromatizante y edulcorante opcionales. No es necesario que el aromatizante y los edulcorantes sean los mismos en el comprimido o la cápsula que en la composición para mezclar con agua.
- 30

- 35 En algunas realizaciones, es deseable envasar los componentes de ascorbato y PEG por separado.

En una realización, la composición puede proporcionarse al sujeto con una pluralidad de agentes aromatizantes (cada uno opcionalmente con uno o más edulcorantes), cada uno envasado por separado. A continuación, el sujeto puede seleccionar el aromatizante preferente (o la combinación de aromatizante y edulcorante) según su gusto. El sujeto también tiene la opción de no utilizar ningún tipo de aromatizante o edulcorante.

- 40 Será evidente para el lector que todos los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son de una naturaleza y calidad adecuadas para el consumo de mamíferos (especialmente seres humanos). Por ejemplo, son de calidad farmacéutica. Las composiciones farmacéuticamente aceptables en la presente memoria descritas pueden suministrarse en forma de envase con instrucciones de uso.

#### f) Procedimientos de preparación de soluciones y composiciones

- 45 La invención proporciona además un procedimiento de preparación de una solución de la invención que comprende la combinación de los componentes de la solución con agua. El procedimiento comprende la etapa de combinar los componentes con agua y mezclarlos. Algunos o todos los componentes pueden estar en asociación física entre sí antes de añadir el agua. En algunas realizaciones, los componentes de la composición se proporcionan en más de una parte; es decir, se envasan por separado. Todos los componentes pueden combinarse entre sí antes de combinarlos con el agua. Por ejemplo, si el agente aromatizante y el edulcorante se envasan por separado de otros componentes, pueden combinarse con los otros componentes antes de combinarlos con el agua. Uno o algunos de los componentes pueden combinarse con agua y mezclarse en un primer paso y posteriormente algunos o todos los
- 50

componentes restantes pueden añadirse en un segundo paso. Por ejemplo, los componentes pueden estar en forma seca, por ejemplo en forma de polvo.

5 Como se ha expuesto en la sección 3d), la invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo) para la preparación de una solución de la invención. La invención proporciona además un procedimiento de preparación de una composición de la invención que comprende la combinación de los componentes de la composición. Por ejemplo, el procedimiento puede ser un procedimiento de preparación de una composición de la invención en forma de polvo. Como se ha expuesto en la sección 3d) anterior, los componentes para la preparación de una solución de la invención pueden presentarse en dos o más partes. La invención proporciona además un procedimiento de preparación de un componente de un kit de la invención que comprende la combinación de algunos, pero no todos los componentes de la composición. Así, se divulga un procedimiento que comprende la mezcla de:

- (i) ácido ascórbico: 1 parte y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico: 5,063 a 7,875 partes

15 La sal de ácido ascórbico puede ser ascorbato de sodio. Una mezcla de ácido ascórbico y ascorbato de sodio en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0 tiene ácido ascórbico y ascorbato de sodio presentes en una relación en peso de 1:5,063 a 1:7,875. Una relación más preferente es de 1:5,344 a 1:7,594; más preferentemente de 1:5,625 a 1:6,75; por ejemplo de 1:6,075 a 1:6,525, por ejemplo 1:6,38.

El procedimiento puede comprender la mezcla de:

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0.

Las sales preferentes del ácido ascórbico son las expuestas en la sección 3a). Las proporciones preferentes de los componentes (i) y (ii) son las establecidas anteriormente en la sección 3a).

El procedimiento puede comprender además la mezcla de:

- 25 a) anión ascorbato: de 0,82 a 4,0 partes;
- b) polietilenglicol: 1,0 parte;
- c1) cloruro de sodio: de 0,005 a 1,0 partes; y
- c2) cloruro de potasio: de 0,005 a 1,0 partes;

el anión ascorbato es proporcionado por

- 30 (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0.

Los componentes pueden pesarse y añadirse juntos antes de la mezcla, o los componentes pueden añadirse a una mezcla en cualquier orden deseado.

35 La mezcla de las composiciones a granel puede llevarse a cabo, por ejemplo, en una escala de 100 kg, 500 kg o 1000 kg. Tras la mezcla, la composición se divide en porciones más pequeñas para su envasado en cantidades de dosificación. Por lo tanto, se divulga un procedimiento que comprende el paso de dividir la composición a granel como se establece en la sección 3e), anterior, en porciones más pequeñas. También se divulga un procedimiento que comprende la etapa de llenar los envases con cantidades de dosificación individuales de la composición a granel, como se establece en la sección 3e). Por lo tanto, se divulga un procedimiento que comprende la etapa de llenar un recipiente con una composición como se establece en la sección 3d). La composición establecida en la sección 3d) puede presentarse en dos o más partes. El procedimiento puede comprender, por tanto, la etapa de llenar un recipiente con algunos de los componentes de una composición, pero no con todos, como se indica en la sección 3d).

## 45 6. Procedimientos de limpieza y soluciones para su uso

### a) Tratamientos de limpieza de colon en dosis divididas

Las soluciones y composiciones de los aspectos primero y segundo expuestos en las secciones 2 y 3, anteriores, encuentran un uso particular en los tratamientos de limpieza de colon de dosis divididas en los que el sujeto toma dos agentes diferentes (por ejemplo, dos soluciones diferentes): un primer agente de limpieza de colon (por ejemplo, solución), seguido de un segundo agente de limpieza de colon (por ejemplo, solución). En este caso, el "segundo agente de limpieza de colon" significa el agente que se toma cronológicamente en segundo lugar, después del

"primer agente de limpieza de colon". Preferentemente, la solución del primer o segundo aspecto es el segundo agente de limpieza de colon. También puede ser el primer agente. Así se divulga, en un tercer aspecto un procedimiento de limpieza de colon de un mamífero que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de un primer agente de limpieza de colon; y posteriormente
- 5 - que el sujeto toma una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución del primer o segundo aspecto descrito anteriormente. Preferentemente, el primer agente de limpieza de colon es de diferente composición que el segundo agente de limpieza de colon. El primer agente de limpieza de colon puede ser una solución de limpieza de colon. Alternativamente, puede ser un agente de limpieza de colon en forma sólida, por ejemplo en forma de comprimido, por ejemplo un comprimido que contenga PEG, o un comprimido que contenga bisacodilo. El primer agente de limpieza de colon puede, por ejemplo, contener un laxante, por ejemplo un laxante estimulante. Por ejemplo, se puede utilizar bisacodilo, aceite de ricino, senna o bisoxatina.

10

También se divulga un procedimiento de limpieza de colon de un mamífero que comprende:

- el sujeto toma una cantidad efectiva de un primer agente de limpieza de colon; y posteriormente
- 15 - el sujeto toma una cantidad eficaz de un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución que comprende

a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de:

- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

20 los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y  
b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

También se divulga un procedimiento de limpieza de colon de un mamífero que comprende:

- el sujeto toma una cantidad efectiva de un primer agente de limpieza de colon; y posteriormente
  - el sujeto toma una cantidad eficaz de un segundo agente de limpieza de colon,
- 25 el segundo agente de limpieza de colon es una solución que comprende

a) de 360 a 440 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una o más sales de ácido ascórbico; y  
b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol;

la solución está esencialmente libre de ácido ascórbico.

30 El procedimiento puede utilizarse para la limpieza del colon antes de llevar a cabo un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, el recto o el ano o en cualquier otra parte del abdomen. El procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, una colonoscopia, un examen con enema de bario, una sigmoidoscopia o una cirugía de colon. El procedimiento se termina generalmente menos de 8 horas antes de realizar el procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, el recto o el ano o en otra parte del abdomen. Preferentemente, se termina menos de 4 horas antes.

35 También se divulga un procedimiento para realizar un procedimiento de diagnóstico o quirúrgico, por ejemplo, una colonoscopia, un examen con enema de bario, una sigmoidoscopia o una cirugía de colon, que comprende los pasos de:

- a) la limpieza del colon mediante un procedimiento descrito en el presente documento y, a continuación
- b) la realización del procedimiento diagnóstico o quirúrgico.

40 También se divulga un primer agente de limpieza de colon, y un segundo agente de limpieza de colon, para su uso en un procedimiento de limpieza de colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de un primer agente de limpieza de colon;
- que el sujeto tome una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución del primer o segundo aspecto descrito anteriormente.

45 También se divulga un primer agente de limpieza de colon, y un segundo agente de limpieza de colon, para su uso en un procedimiento de limpieza de colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de un primer agente de limpieza de colon;
- que el sujeto tome una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución en agua de:

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de

- 5
- (i) ácido ascórbico y
  - (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y  
b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

En una realización, el primer agente es diferente del segundo.

10 También se divulga un primer agente de limpieza de colon, y un segundo agente de limpieza de colon, para su uso en un procedimiento de limpieza de colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad eficaz de un primer agente de limpieza de colon;
- que el sujeto toma una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución en agua de:

- 15
- a) de 360 a 440 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una o más sales de ácido ascórbico; y
  - b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

la solución está esencialmente libre de ácido ascórbico.

En una realización, el primer agente es diferente del segundo. En la sección 6b) se ofrecen más detalles sobre los posibles primeros agentes de limpieza de colon

20 El segundo agente de limpieza de colon es preferentemente como se describe en las secciones 2 y 3 en relación con las soluciones y usos del primer y segundo aspecto. Se utiliza preferentemente en un volumen como el descrito anteriormente en relación con las soluciones y usos descritos anteriormente en las secciones 2 y 3.

El primer y el segundo agente de limpieza de colon pueden ser suministrados en un kit. En la sección 8) se ofrecen más detalles sobre estos kits.

25 b) El "primer" agente de limpieza de colon

El primer agente de limpieza puede ser una solución, denominada primera solución de limpieza de colon. La primera solución de limpieza de colon puede ser, por ejemplo, un agente de suspensión del contenido intestinal. La primera solución de limpieza de colon comprende polietilenglicol y un sulfato de metales alcalinos, un sulfato de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos. La primera solución de limpieza de colon puede ser hiperosmótica.

30 Preferentemente, la primera solución de limpieza de colon comprende polietilenglicol (PEG). El polietilenglicol (PEG) se divulga con un peso molecular medio de 2000 a 8000, por ejemplo de 2500 a 4500 Da, por ejemplo de 2680 a 4020 Da. La primera solución de limpieza de colon de la invención comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000, tal como se define en las farmacopeas nacionales. También se divulga el uso de PEG8000. Otros ejemplos de PEG adecuados  
35 reconocidos en algunas farmacopeas nacionales son los Macrogol, por ejemplo Macrogol 3350 o Macrogol 4000.

Se divulgan primeras soluciones de limpieza de colon que comprenden de 175 a 225 g por litro, por ejemplo 200 g por litro.

Preferentemente, la primera solución de limpieza de colon comprende uno o más sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos (en adelante, un "componente de sulfato"). Un  
40 sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo puede, por ejemplo, seleccionarse entre el sulfato de sodio, el sulfato de potasio y el sulfato de magnesio. La solución puede comprender más de uno de los sulfatos de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo los tres. Preferentemente, el componente de sulfato es o incluye sulfato de sodio.

Se divulgan primeras soluciones de limpieza de colon que comprenden un componente de sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) a una concentración de 17 a 19 g por litro (por ejemplo, sulfato de sodio), por ejemplo, 18 g por  
45 litro.

En consecuencia, la invención proporciona una primera solución de limpieza de colon que puede comprender:

- (i) de 175 a 225 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) de 17 a 19 g por litro de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos
- (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

5 La primera solución de limpieza de colon puede comprender uno o más electrolitos. Entre los electrolitos se encuentran las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio, especialmente el sodio y el potasio; y las sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y carbonato, especialmente el cloruro. Los electrolitos preferentes son el cloruro de sodio y el cloruro de potasio. En una realización, no se incluye el bicarbonato de sodio.

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

15 Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon puede comprender cloruro de potasio en una concentración de 1 a 10 g por litro. Por ejemplo, el cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 0,05 a 5,0 g por litro, por ejemplo de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo de 0,2 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 1,5 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 1,1 g por litro; por ejemplo de 1,5 a 2,5 g por litro, por ejemplo de 1,8 a 2,2 g por litro, por ejemplo de 2,0 g por litro.

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

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

30 La primera solución de limpieza de colon incluye preferentemente un agente aromatizante. La primera solución de limpieza de colon incluye preferentemente un edulcorante. Los agentes aromatizantes y los edulcorantes pueden ser los descritos anteriormente.

35 Por ejemplo, un aromatizante para su uso en la primera solución de limpieza de colon debería preferentemente enmascarar la salinidad, ser relativamente dulce pero no excesivamente, y ser estable en la composición. Un aromatizante hace que las soluciones sean más agradables al paladar y, por lo tanto, ayuda al cumplimiento del paciente. Los aromatizantes preferentes son el limón, por ejemplo, Ungerer Lemon (disponible en Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP), la fresa, por ejemplo, Ungerer Strawberry, el pomelo, por ejemplo, el polvo aromatizante Ungerer Grapefruit, la grosella negra, por ejemplo, Ungerer Blackcurrant, la piña, por ejemplo, IFF (International Flavours and Fragrances), la naranja, por ejemplo, Firmenich Orange, y la vainilla/limón y la lima, por ejemplo, IFF Vanilla y Givaver.p. ej. IFF (International Flavours and Fragrances) Polvo aromatizante de piña, naranja p. ej. Firmenich Orange, y vainilla/limón y lima p. ej. IFF Vanilla y Givaudin Roure Lemon and Lime Flav-  
 40 lok, ponche de frutas p. ej. Ungerer fruit punch, citrus punch, mango y bayas. Estos y otros aromas adecuados pueden obtenerse en International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Inglaterra), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd.,  
 45 Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN). Los aromas preferentes son el limón, el kiwi, la fresa y el pomelo, el ponche de frutas y el mango. Los sabores preferentes son el ponche de frutas y el mango.

Un aromatizante particularmente preferente es el sabor a ponche de frutas, por ejemplo a un nivel de 0,4 a 3,5 g por litro, por ejemplo de 0,4 a 1,2 g por litro, por ejemplo 0,938, 1,0 o 3,18 g por litro.

50 La primera solución de limpieza incluye preferentemente un edulcorante. Los edulcorantes preferentes son el aspartamo, el acesulfamo de potasio (acesulfamo K), la sucralosa y la sacarina, y/o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la solución puede comprender uno o ambos tipos de aspartamo y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). Por ejemplo, puede comprender una o ambas sucralosa y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). En una realización preferente, la solución comprende aspartamo o sucralosa, por ejemplo sucralosa. Los edulcorantes preferentes son el aspartamo, el acesulfamo de potasio (acesulfamo K), la sucralosa y la sacarina, y/o  
 55 combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos tipos de aspartamo y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender una o ambas sucralosa y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). En una realización preferente, la solución comprende aspartamo o sucralosa, por ejemplo aspartamo.

Alternativamente, las composiciones de la invención pueden estar esencialmente libres de edulcorantes añadidos, por ejemplo para minimizar el número de componentes diferentes en las composiciones.

5 Puede haber un agente acidulante (por ejemplo, ácido cítrico) como potenciador del sabor. Un agente acidulante es un componente que confiere un sabor acidulante a una composición. Otros agentes acidulantes son el ácido málico, el ácido acético, el ácido tartárico, la gluconodelta lactona, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido fítico, el ácido láctico o las sales de los mismos. Puede estar presente en un nivel de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo de 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,75 g, 1,0 g, 1,06 g, 1,25 g o 1,5 g por litro. El agente acidulante (por ejemplo, el ácido cítrico) puede suministrarse en forma encapsulada. El encapsulado proporciona un recubrimiento que aísla el agente acidulante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Existen varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidulantes, disponibles en el mercado. Por ejemplo, el encapsulado puede ser con un recubrimiento soluble en agua.

15 La cantidad de edulcorante necesaria depende de la naturaleza y la potencia del edulcorante considerado. Normalmente, es de 0,10 a 4 g por litro. Por ejemplo, el edulcorante puede ser sucralosa de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo de 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 1,3 g por litro, por ejemplo de 0,63 g, 0,80 g, 1,0 g o 1,58 g por litro.

La primera solución de limpieza puede incluir uno o más componentes opcionales. Dichos componentes pueden ser los expuestos en la sección 3b).

20 En una realización, la primera solución de limpieza de colon tiene un volumen de 400 a 600ml (por ejemplo 500ml), y contiene las cantidades de solutos descritas en la sección inmediatamente anterior. Por ejemplo, el volumen puede ser de 473 a 502 ml. Por ejemplo, la invención proporciona una solución de limpieza de colon que comprende :

- (i) de 175 a 220 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) de 17 a 19 g por litro de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos
- (iii) de 3,0 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio y de 1,5 a 2,5 g por litro de cloruro de potasio;
- 25 (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Dicha solución tiene un volumen menor que las soluciones de limpieza que se utilizan generalmente.

30 En una realización, la primera solución de limpieza de colon se proporciona en un volumen de 300 ml a 1200 ml. Por ejemplo, la primera solución puede tener un volumen en un intervalo con un límite inferior de 300 ml, 400 ml, 500 ml, 600 ml o 700 ml. Preferentemente, el límite inferior es de 500 ml, 600 ml o 700 ml. El volumen puede estar en un intervalo con un límite superior de 1200 ml, 1100 ml, 1000 ml, 900 ml o 800 ml. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 400 ml a 1100 ml, por ejemplo 500 ml a 1000 ml, por ejemplo 600 ml a 900 ml, por ejemplo 700 ml a 800 ml. Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon se proporciona en un volumen de 750 ml. Por ejemplo, el volumen puede estar en el intervalo de 400 ml a 600 ml. Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon se suministra en un volumen de 500 ml. Por ejemplo, puede tener un volumen de 473 a 502 ml. El volumen más adecuado dependerá de los componentes exactos de la solución y de las cantidades en que estén presentes. En general, para una solución de mayor fuerza osmótica, se requerirá un volumen menor.

35 La primera solución de limpieza puede, por ejemplo, tener una osmolalidad medida en el intervalo de 200 a 2000 mOsmol/kg, 200 a 1500 mOsmol/kg. En una realización preferente, es hiperosmótica. Puede, por ejemplo, tener una osmolalidad medida en el intervalo de 320 a 1500 mOsmol. Por ejemplo, la osmolalidad medida de la primera solución de limpieza está en el intervalo de 330 a 1200 mOsmol/kg, por ejemplo 340 a 1000 mOsmol/kg, por ejemplo 350 a 800 mOsmol/kg, por ejemplo 350 a 700 mOsmol/kg. Por ejemplo, los solutos de la solución pueden tener un valor V(350) de 800 a 1600ml, por ejemplo de 1000 a 1400ml, por ejemplo de 1150 a 1250ml, y estar en un volumen de 400 a 600ml, por ejemplo 500ml.

45 La invención proporciona además una composición presentada opcionalmente en dos o más partes para la preparación de una primera solución de limpieza de colon. Por ejemplo, la composición puede comprender:

- (i) de 87,5 a 110 g de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) de 7,5 a 10 g de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos
- 50 (iii) de 1,5 a 2,5 g de cloruro de sodio y de 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Por ejemplo, la composición puede comprender:

- 55 (i) 100 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.
- (ii) 9,0 g de sulfato de sodio
- (iii) 2,0 g de cloruro de sodio y 1,0 g de cloruro de potasio;

- (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

5 Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 0,469 g de aroma de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 0,500 g de aroma de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,43 g de aroma de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,59 g de aroma de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Opcionalmente, el ácido cítrico puede envasarse por separado de los demás componentes.

10 Las primeras soluciones particulares S1 y S2, y las segundas soluciones particulares T1 y T2 se describen en la sección de ejemplos más adelante. En un aspecto preferente de la presente invención, se proporciona un procedimiento de limpieza de colon de un sujeto que comprende (o consiste esencialmente en):

administrar al sujeto una solución de limpieza de S2 como se establece en el presente documento;

administrar al sujeto una solución de limpieza de T1 como se establece en el presente documento.

15 En realizaciones preferentes de este aspecto de la invención, la solución de limpieza de S2 se administra al sujeto antes de que se administre la solución de limpieza de T1. Se prefiere en particular que se administre S2 al sujeto y posteriormente, tras un intervalo de tiempo (como el que se divulga en el presente documento), se administre T1 al sujeto. En otras realizaciones preferentes de este aspecto de la invención, se administra al sujeto un fluido adicional (como un fluido transparente) junto con S2 y/o T1. Por ejemplo, después de la administración de S2 y/o T1, se  
20 administra al sujeto un líquido transparente adicional (como 500 ml o más, o 1000 ml o más). Alternativamente, se administra al sujeto un líquido transparente adicional durante la administración de S2 y/o T1. En las realizaciones típicas, la solución de limpieza de S2 y/o T1 es autoadministrada.

#### 7. Uso del edulcorante en la solución de limpieza de colon

Los inventores presentes han encontrado que una solución de limpieza de colon que contiene sulfato y un agente acidulante (por ejemplo, ácido cítrico) y sucralosa es particularmente agradable al paladar.

25 Además, la invención proporciona un procedimiento para mejorar la apetencia de una solución de limpieza de colon que contiene sulfatos, que comprende la inclusión en la solución de 0,1 a 3,0 g por litro de sucralosa y de 0,1 a 4,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo de 0,1 a 3,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo de ácido cítrico. La invención proporciona un procedimiento para disminuir el mal sabor de una solución de limpieza de colon que contiene sulfatos, que comprende la inclusión en la solución de 0,1 a 3,0 g por litro de sucralosa y de 0,1 a 4,0 g de  
30 agente acidulante, por ejemplo de 0,1 a 3,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo de ácido cítrico.

Se postula que la mejora de la apetencia está asociada a una menor percepción de salinidad de las soluciones. La invención proporciona, por tanto, un procedimiento para reducir la salinidad percibida de una solución de limpieza de colon que contiene sulfatos, que comprende la inclusión en la solución de 0,1 a 3,0 g por litro de sucralosa y de 0,1 a 4,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo de 0,1 a 3,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo de ácido  
35 cítrico. por "reducción" se entiende la comparación con una solución equivalente sin la sucralosa y el agente acidulante.

Un agente acidulante puede seleccionarse entre el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido acético, el ácido tartárico, la gluconodeltalactona, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido fítico, el ácido láctico o las sales de los mismos. Por ejemplo, el agente acidulante puede ser el ácido cítrico. Puede estar presente en un nivel de 0,1 a 4,0 g por litro,  
40 por ejemplo de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo de 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,75 g, 1,0 g, 1,06 g, 1,25 g o 1,5 g por litro. Por ejemplo, puede estar en un nivel de 3,0 a 4,0 g por litro, por ejemplo 3,48 g por litro. El ácido cítrico, u otro agente acidulante, puede proporcionarse en forma encapsulada. El encapsulado proporciona un recubrimiento que aísla el agente acidulante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Existen varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidulantes,  
45 disponibles en el mercado. Por ejemplo, la encapsulación puede ser con un recubrimiento soluble en agua.

La sucralosa puede, por ejemplo, estar presente a un nivel de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo de 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 1,3 g por litro, por ejemplo de 0,63 g, 0,80 g o 1,0 g por litro. Por ejemplo, puede estar en un nivel de 1,58 g por litro.

50 Cuando se utiliza sucralosa y ácido cítrico, un aromatizante particularmente preferente es el sabor a ponche de frutas, por ejemplo a un nivel de 0,4 a 1,2 g por litro, por ejemplo 0,625 g por litro o 1,0 g por litro.

También se proporciona una composición para la preparación de una solución de este tipo, por ejemplo, mediante una mezcla con agua.

#### 8. Kits

b) kits que proporcionan tratamientos según la invención

Como se ha expuesto en la sección 6), la invención proporciona varios tratamientos de dosis divididas para la limpieza de colon en los que el sujeto toma dos agentes diferentes. La invención proporciona así un kit que comprende:

- 5 - un primer agente de limpieza de colon, y  
 - un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución del primer o segundo aspecto de la invención descrita anteriormente.

La invención proporciona un kit que comprende:

- 10 - un primer agente de limpieza de colon, y  
 - un segundo agente de limpieza de colon,

la segunda solución de agente de colon es una solución en agua de:

a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de

- 15 (i) ácido ascórbico y  
 (ii) una o más sales de ácido ascórbico

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y  
 b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

La invención también proporciona un kit que comprende:

- un primer agente de limpieza de colon, y  
 20 - un segundo agente de limpieza de colon,

el segundo agente de limpieza de colon es una solución en agua de:

a) de 360 a 440 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una o más sales de ácido ascórbico; y  
 b) opcionalmente de 10 a 200 g por litro de polietilenglicol;

la solución está esencialmente libre de ácido ascórbico.

25 El primer agente es diferente del segundo.

Un kit de la invención puede proporcionar composiciones para la preparación de las soluciones de limpieza de colon. La invención proporciona además un kit que comprende:

30 A) un primer componente, que es una composición, opcionalmente presentada en dos o más partes para la preparación de una primera solución de limpieza de colon como la descrita anteriormente, mediante la mezcla con agua; y

B) un segundo componente, que es una composición, opcionalmente presentada en dos o más partes para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon por mezcla con agua, siendo la segunda solución de limpieza de colon una solución como la descrita anteriormente en relación con las soluciones y usos del primer o segundo aspecto de la invención, tal como se establece en las secciones 2 a 5.

35 Preferentemente, la primera solución es de composición diferente a la segunda.

El primer componente puede ser una composición para la preparación de una solución como se indica en la sección 6b) anterior. El primer componente comprende preferentemente de 90 a 112,5 g, por ejemplo 100 g de PEG.

Preferentemente, el primer componente comprende 9 g de sulfato de sodio.

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

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

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

- 5 El segundo componente del kit de composiciones de la invención es preferentemente una composición para la preparación de una solución del primer o segundo aspecto de la invención, como se describe anteriormente en las secciones 3 o 5.

En consecuencia, el kit puede comprender:

- 10 A) un primer componente, que es una composición presentada opcionalmente en dos o más partes para la preparación de una primera solución de limpieza de colon que comprende:

- (i) de 87,5 a 110 g de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.  
 (ii) de 7,5 a 10 g de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos  
 (iii) de 1,5 a 2,5 g de cloruro de sodio y de 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;  
 15 (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y  
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes,

y

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

- 20 a)

- (i) de 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y  
 (ii) de 40 a 60 g de ascorbato de sodio

los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación en peso de 1:5063 a 1:7,875;

- 25 b) de 30 a 50 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;  
 c) de 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y de 0,5 a 3,5 g de cloruro de potasio;  
 e) uno o más agentes aromatizantes; y  
 f) uno o más edulcorantes.

30 En una realización de un kit, en el componente B) el componente de ascorbato a) se envasa por separado del componente de PEG b). Los elementos restantes del componente B) pueden envasarse junto con el componente PEG.

Por ejemplo, un kit puede comprender:

- A) un primer componente, que es una composición presentada opcionalmente en dos o más partes para la preparación de una primera solución de limpieza de colon que comprende:

- 35 (i) 100 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.  
 (ii) 9,0 g de sulfato de sodio  
 (iii) 2,0 g de cloruro de sodio y 1,0 g de cloruro de potasio;  
 (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y  
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes,

y

- 40 B) un segundo componente para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, que comprende

- a)

- (i) 7,54g de ácido ascórbico y  
 (ii) 48,11g de ascorbato de sodio

- 45 b) 40g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;  
 c) 3,20 g de cloruro de sodio y 1,20 g de cloruro de potasio;  
 e) uno o más agentes aromatizantes; y  
 f) uno o más edulcorantes;

en el que el componente a) se envasa en un primer compartimento y los componentes b), c) e) y f) se envasan en un segundo compartimento.

- Por ejemplo, el aroma y el edulcorante del primer componente pueden ser 0,469 g de aroma de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 0,500 g de aroma de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,43 g de aroma de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,59 g de aroma de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Opcionalmente, el ácido cítrico puede envasarse por separado de los demás componentes.
- Por ejemplo, el aromatizante y el edulcorante del segundo componente pueden ser 0,60 g de aroma de naranja y 1,93 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,60 g de aroma de cítricos y 0,875 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 2,10 g de aroma de pomelo y 0,875 g de aspartamo.
- En una realización de un kit de la invención, en el componente B) el componente de ascorbato a) se envasa por separado del componente de PEG b). Los elementos restantes del componente B) pueden envasarse junto con el componente PEG.
- Por ejemplo, el aroma y el edulcorante del primer componente pueden ser 0,469 g de aroma de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 0,500 g de aroma de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,43 g de aroma de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,59 g de aroma de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Opcionalmente, el ácido cítrico puede envasarse por separado de los demás componentes.
- Por ejemplo, el aromatizante y el edulcorante del segundo componente pueden ser 0,80 g de aroma de naranja y 1,10 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 1,60 g de aroma de limón/lima y 1,625 g de aspartamo. Por ejemplo, el aroma y el edulcorante pueden ser 2,15 g de aroma de pomelo y 1,625 g de aspartamo.
- Preferentemente, el kit comprende además instrucciones de uso. En una realización, un kit de la invención tiene instrucciones que instruyen al usuario sobre el volumen al que cada componente debe ser rellenado con agua. Por ejemplo, el volumen de agua especificado para cada solución es inferior a un litro. Por ejemplo, el volumen especificado para el primer componente puede ser de 300 ml a 1200 ml, por ejemplo de 600 ml a 900 ml, por ejemplo 750 ml; por ejemplo puede ser un volumen de 739 a 768 ml, por ejemplo de 400 a 600 ml, por ejemplo 500 ml. Por ejemplo, puede ser un volumen de 473 a 502 ml. Por ejemplo, el volumen especificado para el segundo componente puede ser de 250 ml a 1000 ml, por ejemplo de 400 ml a 700 ml, por ejemplo 500 ml. Por ejemplo, puede ser un volumen de 473 a 502 ml. Otros volúmenes que pueden especificarse en las instrucciones son los volúmenes expuestos anteriormente en relación con los procedimientos de la invención.
- En general, las instrucciones especifican que la primera y la segunda solución deben ser ingeridas sucesivamente con un intervalo de tiempo entre de las mismas. En una realización, las instrucciones especifican que la primera solución de limpieza se ingiere primero, seguida, después de un intervalo de tiempo (por ejemplo el tiempo entre una noche y la mañana siguiente) por la ingestión de la segunda solución de limpieza. El intervalo de tiempo es preferentemente el descrito anteriormente en relación con los procedimientos de la invención. Las instrucciones pueden especificar que los componentes del kit se conviertan en soluciones y se tomen de acuerdo con la descripción expuesta en la sección 6 para la primera solución y en las secciones 3c) y 5c) para la segunda solución.
- Por ejemplo, los componentes A) y B) pueden estar en polvo seco, granulado u otra forma seca. También pueden presentarse en forma de concentrados o lodos. Los componentes A) y B) pueden tener la misma o distinta forma física. Los componentes de A) y B) pueden tener la misma o distinta forma física. Por ejemplo, uno o ambos componentes A) y B) son polvos secos. Una porción de uno o cada uno de los componentes A) y B) puede estar en forma de uno o más comprimidos o cápsulas sólidas.
- Es conveniente para el paciente que un kit de la invención se proporcione en forma de, por ejemplo, una caja. En un kit de la invención, el primer y/o segundo componente puede estar contenido en uno o más contenedores. En particular, el segundo componente puede estar contenido en más de un recipiente. Por ejemplo, si el segundo componente comprende tanto ácido ascórbico como PEG, el ácido ascórbico y el PEG pueden estar contenidos en recipientes separados. Los demás componentes del segundo componente (por ejemplo, uno o varios de los cloruro de sodio, cloruro de potasio y sulfato de sodio) pueden estar en cualquiera de los recipientes separados. Por ejemplo, pueden estar en el recipiente que contiene el PEG.
- Si un componente aromatizante está presente en la primera o segunda solución, entonces en un kit de la invención, el componente aromatizante para la solución pertinente puede proporcionarse en un recipiente separado de los otros constituyentes de esa solución.
- Entre los ejemplos de envases adecuados se encuentran las tinas, las bolsas y las sobres. Un envase preferente es un sobre.
- En una realización, la composición de la invención puede proporcionarse en un recipiente de varias cámaras, por ejemplo del tipo divulgado en el documento WO2012/105524 como se ha descrito anteriormente en la sección 8a).

En una realización, un kit comprende:

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

B1) un segundo sobre;

5 B2) un tercer sobre;

en el que el segundo y el tercer sobre proporcionan conjuntamente una composición para la preparación de la segunda solución de limpieza.

Por ejemplo, en un kit de la invención como el mencionado anteriormente:

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

10 B1) el segundo sobre comprende uno o más componentes seleccionados entre polietilenglicol, uno o más sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos y electrolitos; y

15 B2) el tercer sobre comprende una o más sales de ácido ascórbico y, en su caso, ácido ascórbico; el contenido de los sobres (B1) y (B2) proporciona conjuntamente los componentes de la segunda solución de limpieza.

Por ejemplo, en otra realización de un kit de la invención, en lugar de proporcionarse dentro de un primer sobre (A) con el PEG, algunos o todos los sulfatos, electrolitos, agentes aromatizantes y edulcorantes se proporcionan en forma de comprimido o cápsula. En otra realización de un kit de la invención, en lugar de proporcionarse dentro de un segundo o tercer sobre (B1 o B2) con el componente de PEG, ácido ascórbico o ascorbato, algunos o todos los sulfatos, electrolitos, agentes aromatizantes y edulcorantes se proporcionan en forma de comprimido o cápsula.

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

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

- el sujeto toma una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon como se describe en el presente documento; y posteriormente

30 - el sujeto toma una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon como se describe en el presente documento.

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución de limpieza de colon que comprende:
  - (i) de 175 a 225 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da;
  - (ii) de 17 a 19 g por litro de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos;
  - (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
  - (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
  - (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.
2. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la solución se administra con un volumen de 400 a 800 ml.
3. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la solución se administra con un volumen de 400 a 600 ml.
4. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además de 3,0 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio y de 1,5 a 2,5 g por litro de cloruro de potasio.
5. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente acidulante, por ejemplo ácido cítrico.
6. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el edulcorante es sucralosa.
7. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente aromatizante es sabor a ponche de frutas.
8. Una composición presentada opcionalmente en dos o más partes para la preparación de una solución de limpieza de colon, según la reivindicación 1, que comprende:
  - (i) de 87,5 a 110 g de PEG con un peso molecular medio de 2500 a 4500 Da.
  - (ii) de 7,5 a 10 g de uno o varios sulfatos de metales alcalinos, sulfatos de metales alcalinotérreos o una mezcla de los mismos
  - (iii) de 1,5 a 2,5 g de cloruro de sodio y de 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;
  - (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
  - (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.
9. Una composición, como se reivindica en la reivindicación 8, que comprende
  - (i) 100 g de PEG que tiene un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.
  - (ii) 9,0 g de sulfato de sodio
  - (iii) 2,0 g de cloruro de sodio y 1,0 g de cloruro de potasio;
  - (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
  - (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.
10. Un kit que comprende:
  - una primera solución de limpieza de colon, y
  - una segunda solución de limpieza de colon,
 en el que la primera solución de limpieza de colon es la reivindicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y la segunda solución de limpieza de colon comprende
  - a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de:
    - (i) ácido ascórbico y
    - (ii) una o más sales de ácido ascórbico
 los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0; y b) 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.
11. Un kit como se reivindica en la reivindicación 10, en el que la segunda solución de limpieza comprende uno o más de los siguientes:
  - (a) las una o más sales de ácido ascórbico se seleccionan entre el ascorbato de sodio, el ascorbato de potasio, el ascorbato de magnesio y el ascorbato de calcio, o una mezcla de los mismos;

- (b) el anión ascorbato en una concentración de: 300-700 mmol por litro, por ejemplo 350-650 mmol por litro, por ejemplo 450-600 mmol por litro;
- (c) la relación molar de los componentes (i) y (ii) es de 1:4,75 a 1:6,75; más preferentemente de 1:5,0 a 1:6,0; por ejemplo de 1:5,40 a 1:5,80; por ejemplo 15:85;
- 5 (d) la solución comprende de 60 a 140 g/litro de componente de ascorbato, por ejemplo de 80 a 130 g/litro, por ejemplo de 80 a 120 g/litro, por ejemplo de 100 a 120 g/litro; y/o
- (e) de 12 a 20 g/litro de ácido ascórbico y de 80 a 120 g/litro de ascorbato de sodio;
12. Un kit como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la segunda solución de limpieza comprende uno o más de los siguientes:
- 10 (a) el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de 2000 a 8000, por ejemplo de 2500 a 4500 Da, por ejemplo de 2680 a 4020 Da, por ejemplo de 3000 a 4000 Da;
- (b) de 20 a 160 g por litro de PEG, por ejemplo de 40 a 120 g por litro, por ejemplo de 60 a 100 g por litro, por ejemplo 80 g por litro;
- 15 (c) cloruro de sodio en una concentración de 3 a 8 g por litro, por ejemplo de 4 a 7 g por litro; por ejemplo 5,6 g por litro o 6,4 g por litro;
- (d) cloruro potásico en una concentración de 1 a 10 g por litro, por ejemplo una concentración de 1 a 7 g por litro, por ejemplo de 1,5 a 5 g por litro, por ejemplo de 1,5 a 3 g por litro, por ejemplo de 2,0 a 2,8 g por litro; por ejemplo de 2,4 g por litro o de 2,6 g por litro; y/o
- 20 (e) sulfato de sodio, sulfato de potasio o sulfato de magnesio, en una concentración de 2 a 20 g por litro, por ejemplo de 5 a 15 g por litro, por ejemplo de 8 a 15 g por litro, por ejemplo de 10 a 14 g por litro, por ejemplo 12 g por litro.
13. Un kit como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la segunda solución de limpieza comprende uno o más de los siguientes:
- 25 (a) esencialmente libre de sulfatos de metales alcalinos y sulfatos de metales alcalinotérreos;
- (b) un agente aromatizante;
- (c) un edulcorante.
- (d) aspartamo y aroma de naranja; y/o
- (e) aspartamo de 0,5 a 4 g por litro, por ejemplo de 2,5 a 4,0 g por litro, por ejemplo de 3,0 g por litro, por ejemplo de 3,86 g por litro; y aroma de naranja de 0,2 a 1,8 g por litro.
- 30 14. Un kit como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la segunda solución de limpieza comprende:
- a) de 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionado por una mezcla de
- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico
- 35 los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0;
- b) de 10 a 200 g por litro de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes aromatizantes; y
- f) uno o más edulcorantes
- 40 15. Un kit como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que algunos o todos los componentes de la segunda solución de limpieza, distintos del componente de ascorbato y el PEG, se suministran por separado de la solución, por ejemplo en un comprimido o cápsula.
16. Un kit que comprende composiciones para mezclar con agua, en el que las composiciones son para producir las primeras y segundas soluciones establecidas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
- 45 17. Un kit que comprende composiciones para mezclar con agua, como se reivindica en la reivindicación 16, en el que el kit comprende:
- A) un primer componente, que es una composición presentada opcionalmente en dos o más partes para la preparación de una primera solución de limpieza de colon que comprende :
- 50 (i) 100 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da.
- (ii) 9,0 g de sulfato de sodio
- (iii) 2,0 g de cloruro de sodio y 1,0 g de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes aromatizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes,

B) un segundo componente para la preparación de una segunda solución de limpieza de colon, que comprende

a)

(i) 7,54 g de ácido ascórbico y

(ii) 48,11 g de ascorbato de sodio

b) 40 g de PEG con un peso molecular medio de 3000 a 4000 Da;

c) 3,20 g de cloruro de sodio y 1,20 g de cloruro de potasio;

e) uno o más agentes aromatizantes; y

f) uno o más edulcorantes;

en el que el componente a) se envasa en un primer compartimento y los componentes b), c) e) y f) se envasan en un segundo compartimento.

18. Un kit, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17 para su uso en un procedimiento de limpieza de colon que comprende:

- el sujeto toma una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y posteriormente

- el sujeto toma una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17.

19. Una solución de limpieza de colon como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un procedimiento de limpieza de colon de un sujeto.

20. Un procedimiento para mejorar la apetencia de una solución de limpieza de colon que contiene sulfatos, como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende la inclusión en la solución de 0,1 a 3,0 g por litro de sucralosa y de 0,1 a 4,0 g por litro de agente acidulante, por ejemplo, ácido cítrico.

21. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 20, en el que la sucralosa se incluye a un nivel de 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo de 0,5 a 1,3 g por litro, por ejemplo de 0,63 g, 0,80 g o 1,0 g por litro, por ejemplo incluido a un nivel de 1,58 g por litro.

22. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que el agente acidulante se selecciona entre el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido acético, el ácido tartárico, la gluconodeltalactona, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido fítico, el ácido láctico o las sales de los mismos.

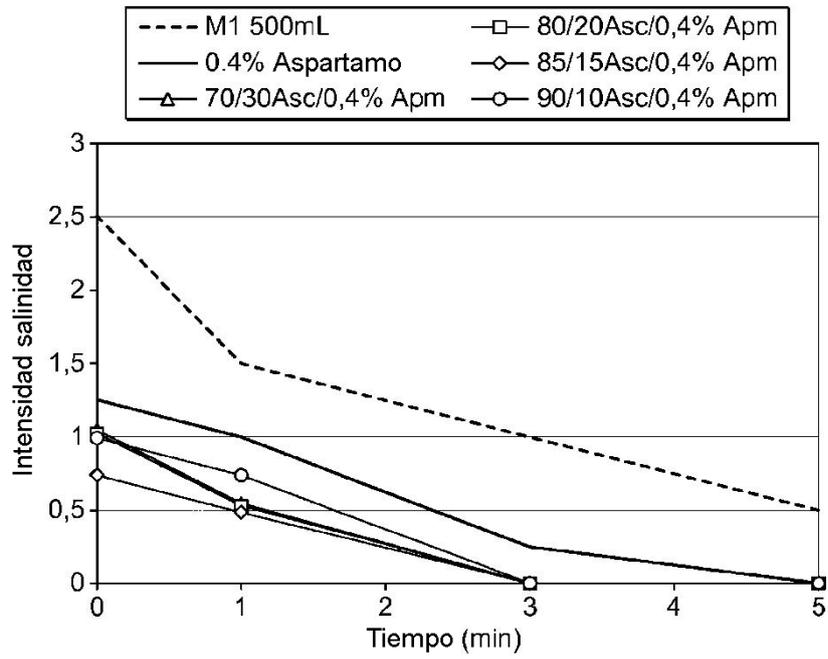


FIG. 1

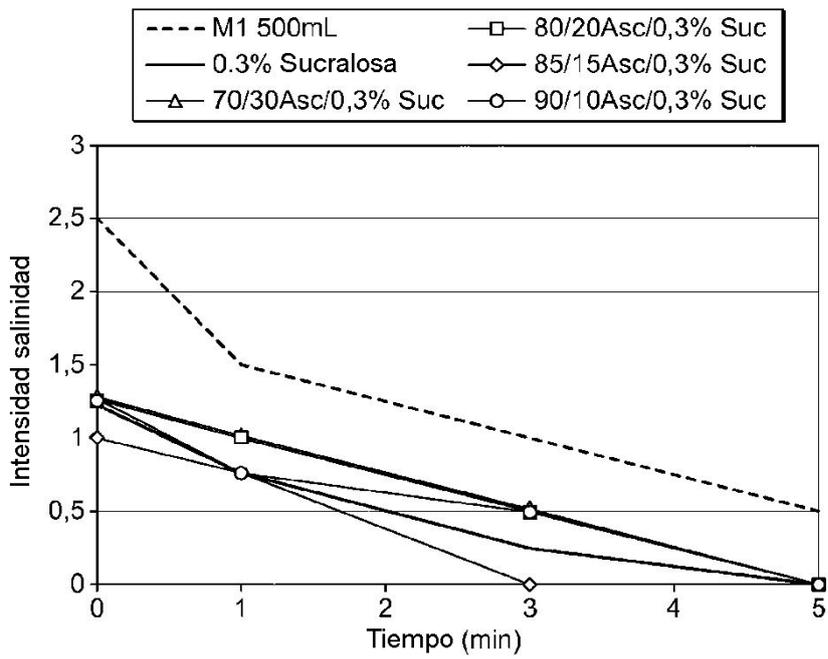


FIG. 2

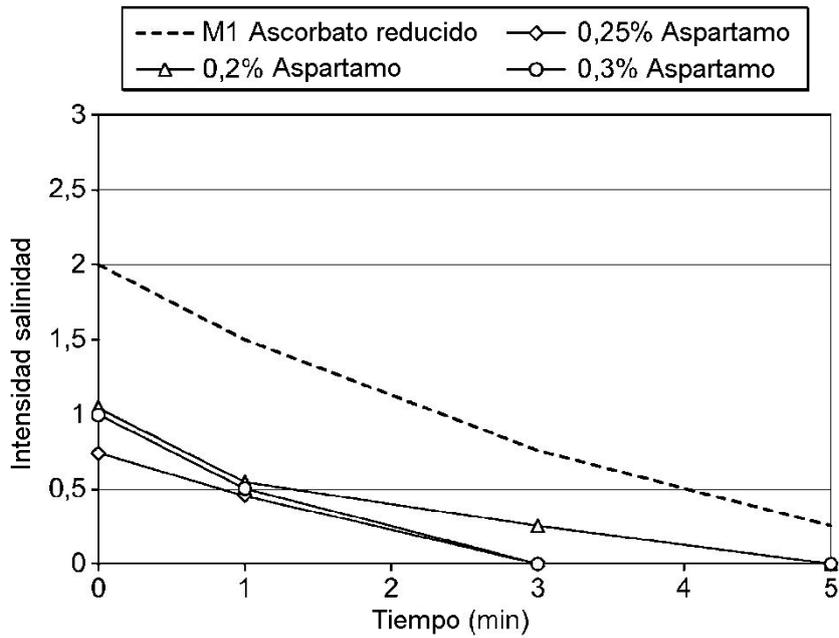


FIG. 3

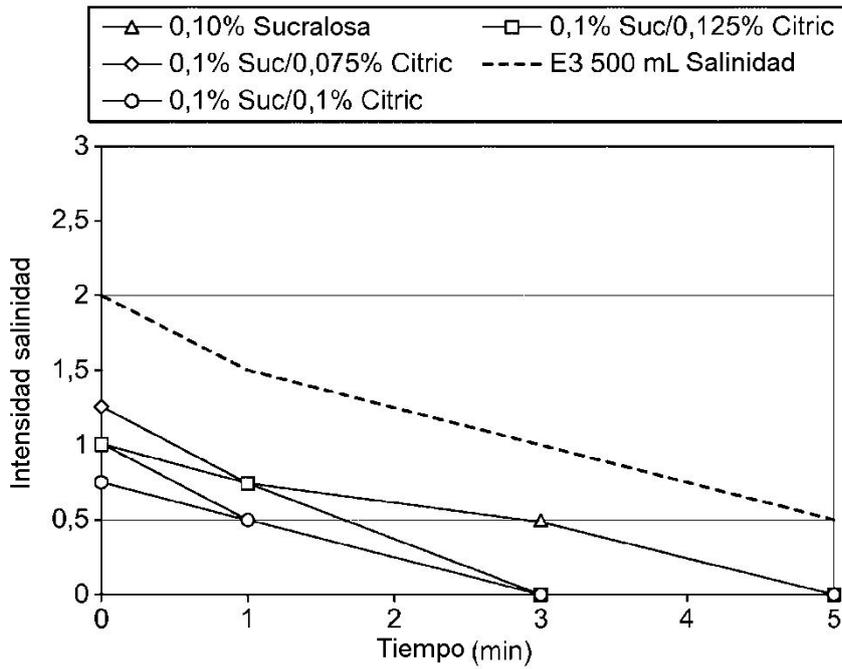


FIG. 4